

Aus der Klinik für Strahlentherapie
Direktorin: Frau Prof. Dr. med. R. Engenhardt-Cabillic
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

Titel der Dissertation:

**Abschätzung der Radiosensibilität des NSCLC für die
Photonenbestrahlung und darauf basierende Berechnung der
Relativen Biologischen Wirksamkeit für die Bestrahlung mit
Kohlenstoffionen**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Humanmedizin
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Steffen Barczyk
aus Erfurt

Marburg 2015

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am: 20.01.2015
Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Herr Prof. Dr. H. Schäfer
Referent: Frau Prof. Dr. med. R. Engenhardt-Cabillic
1. Korreferent: Herr Prof. Dr. A. Burchert

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|----------|--|-----------|
| 1 | Einleitung | 5 |
| 2 | Grundlagen | 7 |
| 2.1 | Partikeltherapie | 7 |
| 2.2 | Biologische Bestrahlungsplanung | 7 |
| 2.3 | Beschreibung der Strahlenwirkung | 8 |
| 2.3.1 | Linearer Energietransfer (LET) und Relative Biologische Wirksamkeit (RBW) | 9 |
| 2.3.2 | Das linear-quadratische Modell | 12 |
| 2.3.3 | Einschluss der Tumorkontrollwahrscheinlichkeit in das Linear-Quadratische Modell | 13 |
| 2.3.4 | Grenzen des Linear-Quadratischen Modells | 16 |
| 2.3.5 | Local-Effect-Model (LEM) | 16 |
| 3 | Material und Methoden | 19 |
| 3.1 | Abschätzung der strahlenbiologischen Kenngrößen | 19 |
| 3.2 | Auswahl klinischer Studien | 19 |
| 3.3 | Ermittlung der strahlenbiologischen Kenngrößen α , β und des α/β -Verhältnisses aus den klinischen Kontrolldaten | 20 |
| 3.4 | Berechnung der Äquivalenzdosis EQD_{2Gy} und $EQD_{2Gy,40d}$ | 22 |
| 3.5 | Abschätzung der Schwellendosis d_t | 24 |
| 3.6 | Berechnung der Relativen Biologischen Wirksamkeit | 25 |
| 3.7 | Datenkonvertierung | 26 |
| 4 | Ergebnisse | 28 |
| 4.1 | Ergebnisse der selektiven Literaturrecherche | 28 |
| 4.1.1 | Tumorkontrolldaten für konventionelle und hyperfraktionierte Bestrahlungen | 29 |
| 4.1.2 | Tumorkontrolldaten für hypofraktionierte Bestrahlungen | 29 |
| 4.2 | Abschätzung der strahlenbiologischen Kenngrößen | 30 |
| 4.2.1 | Regressionsanalyse für normo- und hyperfraktionierte Bestrahlung | 30 |
| 4.2.2 | Regressionsanalyse für hypofraktionierte Bestrahlung | 33 |
| 4.2.3 | Regressionsanalyse des Gesamtdatensatzes | 34 |
| 4.2.4 | Berechnung der Schwellendosis d_t | 37 |
| 4.2.5 | Einfluss der zellbiologischen Annahmen auf das Regressionsergebnis | 38 |
| 4.2.6 | Zusammenfassung der Ergebnisse der Regressionsanalyse | 41 |

| | | |
|----------|--|-----------|
| 4.3 | Bestimmung der Relativen Biologischen Wirksamkeit (RBW) für Kohlenstoffionen | 42 |
| 5 | Diskussion | 44 |
| 6 | Zusammenfassung | 52 |
| 7 | Anhang | 55 |
| 7.1 | Auslegung klinischer Kontrolldaten nach normo- und hyperfraktionierter Bestrahlung | 55 |
| 7.2 | Auslegung klinischer Kontrolldaten nach hypofraktionierter Bestrahlung . . . | 57 |
| 8 | Abkürzungen und Formelzeichen | 60 |
| 9 | Referenzen | 61 |

1 Einleitung

Das Bronchialkarzinom ist die häufigste Krebserkrankung und zugleich häufigste krebsbedingte Todesursache weltweit [99]. Die Prognose dieser Tumorerkrankung ist weiterhin ungünstig und stellt die häufigste krebsbedingte Todesursache der Männer und die dritthäufigste der Frauen in Deutschland dar [73]. Das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC) bildet dabei mit 85% den größten Anteil aller Bronchialkarzinome.

Bei der Behandlung des Bronchialkarzinoms spielt die Strahlentherapie eine wichtige Rolle und wird stadienadaptiert in kurativer und in palliativer Intention eingesetzt. In kurativer Intention stellt die Tumorsektion die Therapie der Wahl im Stadium I und II dar. Bei lokal fortgeschrittener Tumorausdehnung mit Lymphknotenmetastasierung erfolgt die Therapie als kombinierte Radiochemotherapie [103].

Bei Patienten, die nach interdisziplinärer Einschätzung aufgrund ihrer Komorbiditäten, insbesondere bei eingeschränkter Lungenfunktion, als nicht operabel eingestuft werden, ist die Strahlentherapie im Stadium I die Therapie der Wahl. Dies betrifft ebenso jene Patienten, die die Operation ablehnen [103]. Die lokale Tumorkontrolle nach konventioneller primärer Strahlentherapie zeigt jedoch gegenüber der Resektion im Stadium I schlechtere Ergebnisse [63, 74]. Durch eine Dosisescalation können die lokale Kontrolle und das Gesamtüberleben jedoch verbessert werden [9, 75]. Der Dosisescalation stehen jedoch die radiogenen Nebenwirkungen bei Einsatz der konventionellen Bestrahlungstechnik limitierend gegenüber. Als eine Methode zur Dosisescalation etablierte sich die stereotaktische fraktionierte Bestrahlung sowie die stereotaktische Einzeitbestrahlung. Diese erlaubt eine höhere Dosisapplikation im Zielvolumen bei gleichzeitig guter Schonung der Normalgewebe durch exakte Patientenpositionierung und präzise Lagerungstechniken. Ein Vorteil der Stereotaxie gegenüber der konventionellen Bestrahlung hinsichtlich der lokalen Kontrolle, des Gesamtüberlebens und der radiogenen Nebenwirkungen für das lokal begrenzte NSCLC konnte in mehreren Studien nachgewiesen werden [100, 66, 102].

Durch die Entwicklung der Partikeltherapie in Form der Kohlenstoffionenbestrahlung steht zusätzlich eine neue Bestrahlungstechnik zur Verfügung, welche die Vorteile der stereotaktischen Hochpräzisionsbestrahlung mit denen der hohen biologischen Wirksamkeit der Kohlenstoffionenbestrahlung verbindet [4]. Erste klinische Studien bestätigen die Vorteile der Kohlenstoffionenbestrahlung bei der Behandlung des NSCLC im lokalisierten Stadium [59, 60, 86].

Gegenstand der Arbeit: Aufgrund der erhöhten Relativen Biologischen Wirksamkeit (RBW) der Kohlenstoffionenbestrahlung ist deren Berücksichtigung in der klinischen Bestrahlungsplanung des NSCLC zwingend erforderlich [4]. Bisherige Daten zur RBW können nur eingeschränkt auf das NSCLC übertragen werden, da diese sich entweder auf in-vitro-Untersuchungen oder auf ausgesuchte Tumorentitäten beziehen, die das NSCLC nicht mit einschließen. Gegenstand dieser Arbeit ist es daher, die RBW der Bestrahlung mit Kohlenstoffionen für das NSCLC zu bestimmen.

Da bisher keine umfangreichen klinischen Studien zur lokalen Kontrolle des NSCLC unter Kohlenstoffionenbestrahlung vorliegen, kann hier nur begrenzt auf klinische Kontrolldaten und eine RBW zurückgegriffen werden. Um dennoch die RBW für das NSCLC unter Kohlenstoffionenbestrahlung aus klinischen Studien heraus zu begründen, wurden zunächst Tumorkontrolldaten nach Photonenbestrahlung in einer selektiven Literaturrecherche bestimmt. Diese Daten wurden mit dem linear-quadratischen Modell (LQ-Modell) ausgewertet und diskutiert. In einem nächsten Schritt wurden die bestimmten strahlenbiologischen Daten als Eingangsparameter des local-effect-model (LEM) zur Berechnung der RBW für die Kohlenstoffionenbestrahlung des NSCLC genutzt und ihr Einfluss auf die ermittelte RBW charakterisiert.

2 Grundlagen

Im Folgenden werden die Grundlagen der Kohlenstoffionenbestrahlung und der damit verbundenen Bestrahlungsplanung dargestellt (Kap. 2.1 und 2.2). Anschließend erfolgt die grundsätzliche Beschreibung der Strahlenwirkung auf das Tumorgewebe sowie deren mathematische Modellierung in Form der lokalen Tumorkontrolle. Diese Modellierung dient der angestrebten Abschätzung der Strahlensensibilität des Tumorgewebes basierend auf den erhobenen klinischen Kontrolldaten (Kap. 2.3).

2.1 Partikeltherapie

Im strahlentherapeutischen Kontext versteht man unter der Partikeltherapie die Applikation massereicher Teilchen wie Protonen, Neutronen, Kohlenstoff- und Sauerstoffkerne sowie weiteren Atomkernen. Die Motivation, diese Strahlung in der Krebsterapie einzusetzen, ergibt sich aus den charakteristischen physikalischen und strahlenbiologischen Eigenschaften der Partikel. In besonders vorteilhafter Weise verbindet die Bestrahlung mit Kohlenstoffkernen diese Eigenschaften. Ihr Einsatz wird daher in klinischen Studien untersucht.

Die Kohlenstoffionenbestrahlung weist gegenüber der Photonenbestrahlung eine erhöhte biologische Wirksamkeit auf, die für bisher als strahlenresistent eingestufte Malignome möglicherweise neue Behandlungskonzepte eröffnet (s. Kap. 2.3.1) [4].

Ein weiterer Vorteil besteht im charakteristischen Tiefendosisprofil der Kohlenstoffionenstrahlung. So zeigt die Kohlenstoffionenstrahlung im Gegensatz zur Photonenstrahlung ein eng umschriebenes Wirkungsmaximum in der Gewebstiefe, bekannt als *Bragg-Peak* (s. Abb. 1). Durch entsprechende Wahl der eingestrahlten Teilchenenergie lässt sich dieser Bragg-Peak genau im Tumorgewebe positionieren. Das Gewebe, welches die applizierten Kohlenstoffkerne dabei auf dem Weg zum Tumor zunächst durchdringen müssen, erfährt eine deutlich geringere Schädigung als bei Photonen.

2.2 Biologische Bestrahlungsplanung

In der Strahlentherapie gilt der Grundsatz, den Tumor mit einer letalen Dosis zu bestrahlen und das konsekutiv mitbestrahlte Normalgewebe dabei maximal zu schonen. In der Bestrahlungsplanung wird dieser Grundsatz durch die optimale Anpassung der verschriebenen Dosis an das Tumervolumen verfolgt. Die Berechnung der Dosisverteilung im Gewebe erfolgt dabei auf Grundlage eines zuvor generierten Planungs-CTs. Das Ergebnis dieses Optimierungsprozesses ergibt dann eine physikalische Dosisverteilung [5].

Dieser rein physikalischen Dosis steht die biologisch wirksame Dosis gegenüber. Da die Kohlenstoffionenbestrahlung gegenüber der Photonenbestrahlung eine deutlich größere

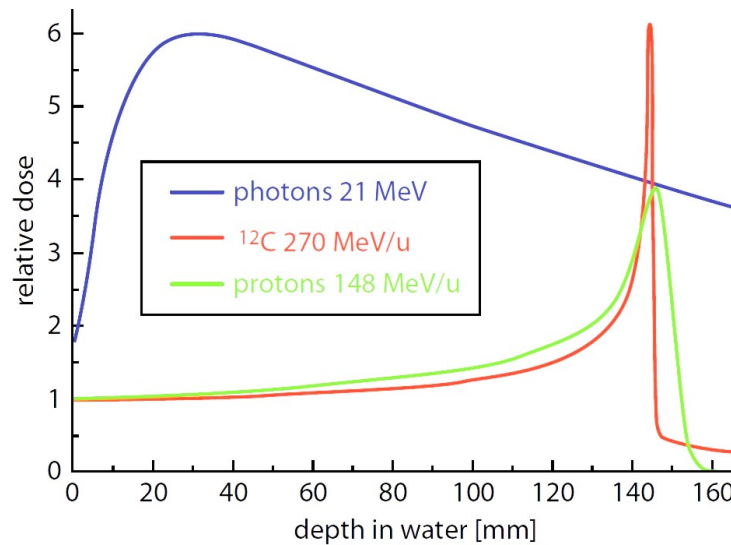


Abbildung 1: Schematisch dargestellt ist das Tiefendosisprofil für Photonen sowie für Protonen und Kohlenstoffionen (^{12}C). Deutlich wird, dass Kohlenstoffionen gegenüber Photonen ein charakteristisches Dosismaximum in der Gewebstiefe aufweisen, den sog. Bragg-Peak [97].

biologische Wirksamkeit aufweist, muss diese im Bestrahlungsplanungsalgorithmus berücksichtigt werden (s. Kap. 2.3.1) [4]. Diese biologische Wirksamkeit hängt wiederum von zahlreichen physikalischen und zellbiologischen Einflussgrößen ab. Werden alle relevanten Einflussfaktoren in der Bestrahlungsplanung berücksichtigt, spricht man von einer biologisch optimierten Bestrahlungsplanung. Eine möglichst genaue Kenntnis aller Eingangsparameter ist die Voraussetzung für die Durchführung einer verlässlichen biologisch optimierten Bestrahlungsplanung [27, 39].

2.3 Beschreibung der Strahlenwirkung

Zahlreiche physikalische, chemische und zellbiologische Mechanismen führen in ihrem komplexen Zusammenwirken zu den beobachteten Bestrahlungsreaktionen, die aus der klinischen Situation bekannt sind. Versuche, die Strahlenwirkung und das radiogene Tumoranprechen in einem mathematischen Formalismus zusammenzufassen, führten zu deskriptiven Modellen, die eine gute Beschreibung und Simulation der Strahlenwirkung im Gewebe erlauben.

Im Folgenden sind die theoretischen Grundlagen dieser modellhaften Beschreibung dargestellt.

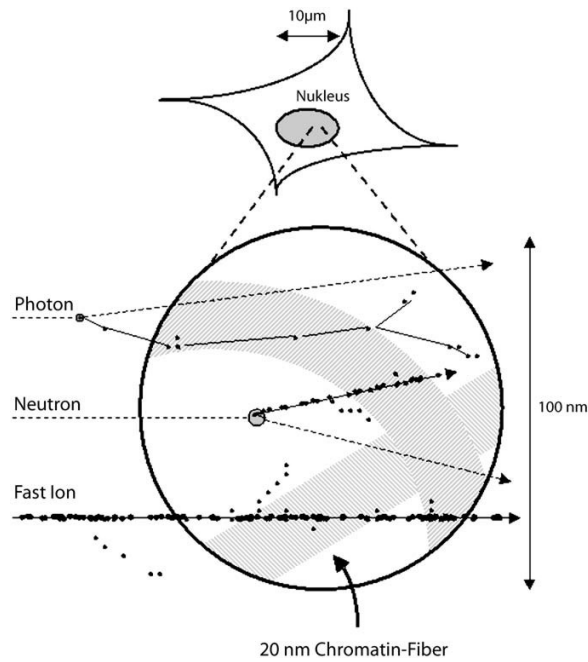


Abbildung 2: Geladene Kohlenstoffkerne zeigen gegenüber Photonen ein besonders hohes Ionisationsvermögen (schwarze Punkte), was ihre hohe biologische Wirksamkeit begründet (hier schematisch dargestellt) [98].

2.3.1 Linearer Energietransfer (LET) und Relative Biologische Wirksamkeit (RBW)

Für das genaue Verständnis strahlenbiologischer Vorgänge auf zellulärer Ebene ist es von Bedeutung, die Wechselwirkungen der applizierten Strahlung mit der umgebenden Materie und den zellbiologischen Strukturen zu kennen. Dabei verursachen vor allem physikalische Vorgänge wie die Ionisation über direkte und indirekte Mechanismen eine Zellschädigung. Der *Lineare Energietransfer* (LET) quantifiziert hierbei das Ionisationsvermögen eines applizierten Teilchens entlang seiner Flugbahn durch das Gewebe über die Energiedeposition E pro Weglänge x [98, 57]:

$$LET = \frac{dE}{dx} \quad (1)$$

Entsprechend theoretischer Berechnungen beziehungsweise experimenteller Ergebnisse ist dabei das Ionisationsvermögen geladener Kohlenstoffkerne gegenüber Photonen besonders hoch (s. Abb. 2).

Die Kenntnis des LET der applizierten Strahlung ist die Voraussetzung für eine biologische Bestrahlungsplanung. Für die Anwendung der Kohlenstoffionenstrahlung sind diese

LET-Daten von besonderer Bedeutung, da sich hier die physikalischen und biologischen Wechselwirkungen gegenüber der Photonenstrahlung auf verhältnismäßig wenige applizierte Partikel begründen und dabei auf sehr kleinen Raum konzentrieren. Dieser besonderen Bedeutung stehen jedoch sehr komplexe physikalische Wechselwirkungen gegenüber, die eine präzise Berechnung des LET unter klinischen Realbedingungen, insbesondere für die Kohlenstoffionenbestrahlung noch nicht möglich machen. Um diesen komplexen physikalischen Wechselwirkungen wie z.B. der stochastischen Kernfragmentierung und der Entstehung dosisaktiver Sekundärteilchen zu begegnen, nutzt man aufwändige Computersimulationen im vereinfachten Modellsystem. So basieren die gegenwärtig genutzten LET-Daten für die Partikeltherapie auf Berechnungen im Wasseräquivalent [67].

Neben diesen physikalischen Vorgängen bedingen verschiedene Mechanismen auf zellulärer Ebene eine zellspezifische und wahrscheinlich auch personenbezogene Radiosensibilität. Dafür werden Faktoren wie die zelluläre Erholungskapazität und verschiedene Reparaturmechanismen verantwortlich gemacht. Zahlreiche radiogene Mechanismen konnten identifiziert werden, die in ihrem Zusammenwirken die radiogene Zellschädigung begründen [35]. Zur Quantifizierung dieser biologischen Wirkung wurde der Begriff der Relativen Biologischen Wirksamkeit (RBW) geprägt [98]:

$$RBW = \left(\frac{D_{Ref}}{D_{Test}} \right)_{Isoeffekt} \quad (2)$$

Dabei werden die Isoeffektdosen der zu untersuchenden Strahlung D_{Test} und einer Referenzstrahlung D_{Ref} in Beziehung gesetzt. Als Referenzstrahlung dient hierbei ^{60}Co - oder 250keV -Röntgenstrahlung. Mit Hilfe der RBW lässt sich also quantifizieren, welche Dosis z.B. einer Kohlenstoffionenbestrahlung notwendig ist, um denselben Gewebseffekt zu erzeugen, wie er sich für die Referenzstrahlung ergibt (s. Abb. 3). Die RBW ist dabei nicht nur von der verwendeten Strahlenart, sondern auch von deren Energie und der damit verbundenen LET abhängig (s. Abb. 4). Des Weiteren ist die RBW für jede Zelllinie spezifisch und zeigt Abhängigkeiten von der zellspezifischen Reparaturkapazität, der Sauerstoffsättigung im Gewebe, der Ausdehnung des Zellkerns, der Dosisfraktionierung und weiterer Charakteristika. Die genaue Kenntnis dieser Größen ist somit Voraussetzung für die Anwendung der Kohlenstoffionenbestrahlung und lässt sich mit der Angabe der RBW zusammenfassen [49].

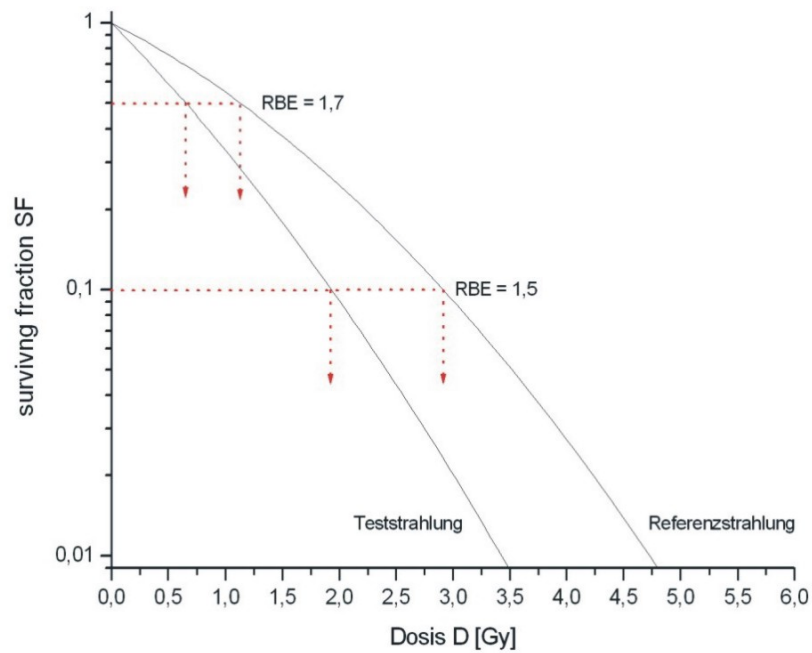


Abbildung 3: Die RBW kennzeichnet das Dosis-Verhältnis einer Teststrahlung gegenüber einer Referenzstrahlung, für welche die identische biologische Wirkung erzielt wird (hier exemplarisch für die überlebende Zellfraktion; erstellt mit Origin[®]).

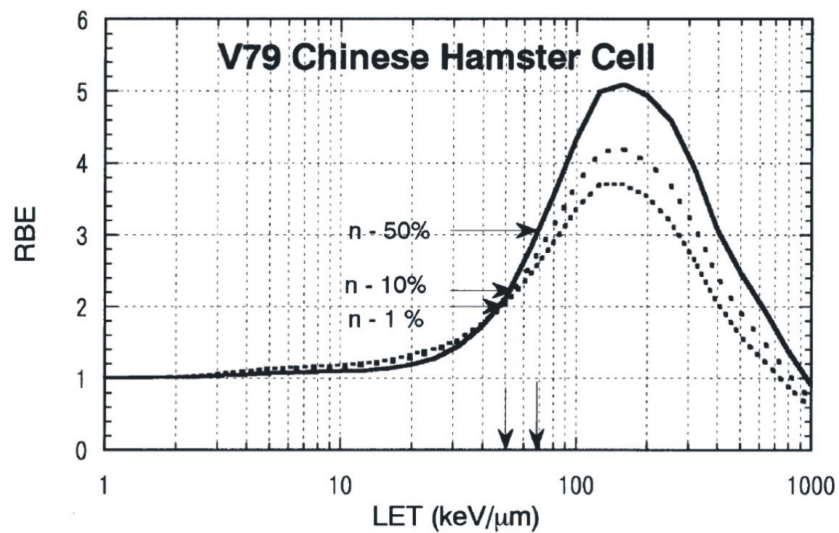


Abbildung 4: Die Relative Biologische Wirksamkeit (RBW) ist spezifisch für jede bestrahlte Zelllinie und zeigt eine deutliche Abhängigkeit von dem LET, hier aufgetragen für Zellüberlebensraten von 50 %, 10 % und 1 % [42].

2.3.2 Das linear-quadratische Modell

Das linear-quadratische Modell dient der mathematischen Beschreibung der Strahlenwirkung auf Gewebe. Es begründet sich aus der sog. Target-Hypothese [92], welche die radiogene Zellschädigung beschreibt. Dabei wird von einer homogenen stochastischen Verteilung letaler radiogener Ereignisse im bestrahlten Volumen ausgegangen, welche jeder einzelnen Zelle eine Wahrscheinlichkeit p für ein nicht-letales Bestrahlungsereignis bzw. eine Wahrscheinlichkeit $(1 - p)$ für ein letales Bestrahlungsereignis zuordnen lässt. Für n Zellen im bestrahlten Gewebavolumen ergibt sich damit für die Wahrscheinlichkeit P , dass von n Zellen genau für k Zellen ein nicht-letales Bestrahlungsereignis eintritt, die Binominalverteilung:

$$P(k) = \binom{n}{k} p^k (1 - p)^{n-k} \quad (3)$$

Für die in-vitro- und erst recht für die in-vivo-Situation folgt der Grenzfall nicht-abzählbar vieler bestrahlter Zellen ($n \rightarrow \infty$) und einer damit verbundenen geringen Trefferwahrscheinlichkeit ($(p - 1) \rightarrow 0$) für eine Einzelzelle bei einem Bestrahlungsereignis. Für die zugrunde liegende Binominalverteilung lässt sich daraus der rechnerisch günstigere Grenzfall der Poisson-Verteilung ableiten

$$P(k) = e^{-m} \frac{m^k}{k!} , \quad (4)$$

welche vom Mittelwert $m = np$ abhängt. Betrachtet man eine einzelne Zelle - das heißt dem Fall $k = 0$ - folgt für die Überlebenswahrscheinlichkeit SF

$$SF = e^{-m} , \quad (5)$$

wobei m in dieser Vorstellung als die mittlere Trefferanzahl pro Zelle zu verstehen ist (s. Abb. 5).

In diese Modellvorstellung fügten Kellerer und Rossi durch ihr linear-quadratisches (LQ)-Modell die physikalische Dosis D ein [44]. Dabei wird die mittlere Trefferanzahl m pro Zelle als strahlenbiologischer Effekt E aufgefasst und durch eine linear-quadratische Dosisabhängigkeit ersetzt.

$$E = \alpha D + \beta D^2 \quad (6)$$

Neben der Dosis D werden dabei die beiden gewebsspezifischen Kenngrößen α [Gy^{-1}] und β [Gy^{-2}] berücksichtigt. In dieser Form konnte das LQ-Modell für zahlreiche in-vitro-Situationen bestätigt und die gewebsspezifischen α - und β -Werte für verschiedene Zelllinien bestimmt werden. Es erlaubt so Vorhersagen der zu erwartenden überlebenden Zellfraktion

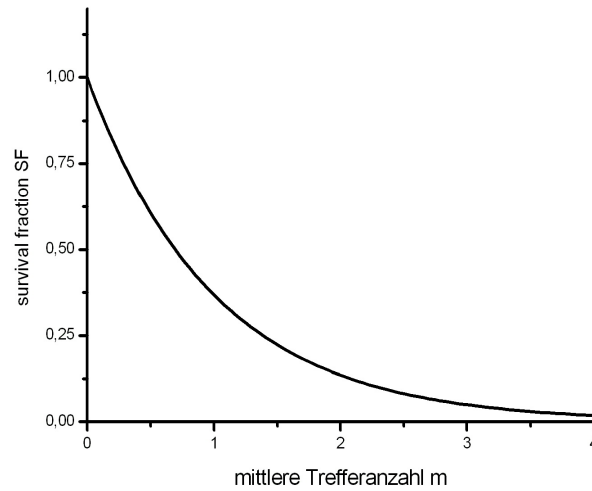


Abbildung 5: Schematisch dargestellt ist die Überlebenswahrscheinlichkeit (surviving fraction, SF) nach der Bestrahlung einer Zelle bzw. Zellfraktion durch m Treffer (erstellt mit Origin[®]).

für eine bestimmte Strahlendosis und quantifiziert die Radiosensibilität des betreffenden Gewebes durch die beiden Kenngrößen α und β . Das LQ-Modell ist unabhängig für verschiedene Zelllinien anwendbar (s. Abb. 6) und ist in dieser Form

$$SF = e^{-\alpha D - \beta D^2} \quad (7)$$

heute in der deskriptiven Strahlenbiologie für normofraktionierte Bestrahlung und Niedrig-LET-Strahlung fest etabliert. Die Grenzen des LQ-Modells liegen bei der Anwendung von Hoch-LET-Strahlung sowie bei der Hypofraktionierung. In diesen Fällen sind Erweiterungen und Anpassungen des Modells notwendig (s. Kap. 2.3.4).

2.3.3 Einschluss der Tumorkontrollwahrscheinlichkeit in das Linear-Quadratische Modell

Um die Beschreibung der Strahlensensibilität mit Hilfe des LQ-Modells von der zellulären auf die klinische Ebene der makroskopischen Tumorkontrollwahrscheinlichkeit (TCP) zu übertragen, ist eine Erweiterung des LQ-Modells notwendig.

Ausgehend von Gleichung (7) lässt sich die rein anteilige Beschreibung der überlebenden Zellfraktion SF durch eine konkrete Anzahl überlebender klonaler Tumorzellen ersetzen:

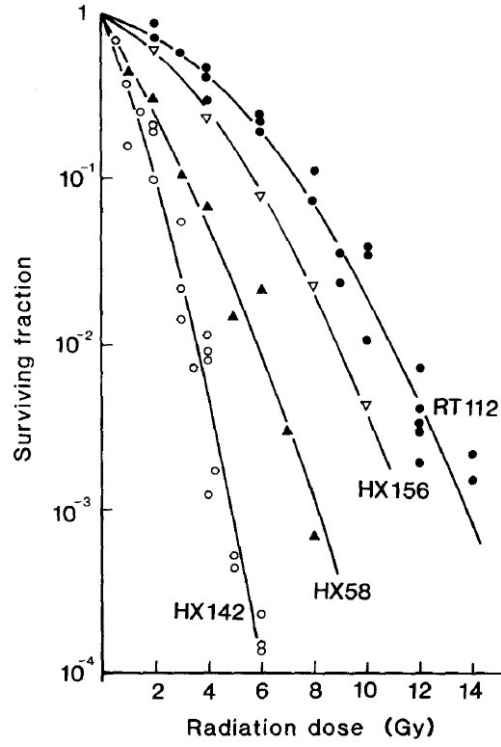


Abbildung 6: Dosisabhängiges Überleben verschiedener Zelllinien nach Photonenbestrahlung (HX142 Neuroblastom, HX58 Pankreaskarzinom, HX156 Zervixkarzinom, RT112 Blasenkarzinom). Die Daten genügen dabei der linear-quadratischen Abhängigkeit des LQ-Modells [26].

$$N = N_0 e^{-\alpha D - \beta D^2} \quad (8)$$

Dabei repräsentiert N_0 die anzunehmende klonale Tumorzellzahl vor Therapiebeginn und N die verbleibende Tumorzellzahl nach applizierter Strahlendosis. Analog zum Abschnitt 2.3.2 kann für die überlebenden Zellen N die Poisson-Statistik angenommen werden, sodass für die TCP gilt:

$$TCP = e^{-N} \quad (9)$$

und sich unter Einschluss des LQ-Modells letztlich für die TCP eine doppelt exponentielle Abhängigkeit formulieren lässt:

$$TCP = e^{-N_0 e^{-\alpha D - \beta D^2}} \quad (10)$$

Dieses makroskopische Tumorkontrollmodell stellt nun die Verbindung zwischen den strahlenbiologischen Kenngrößen α und β und der klinischen Tumorkontrollwahrscheinlichkeit

TCP dar. Damit sind also Rückschlüsse vom therapeutischen Tumoransprechen auf die Strahlensensibilität und umgekehrt die Vorhersagen der TCP für verschiedene Strahledosen möglich (s. Abb. 7).

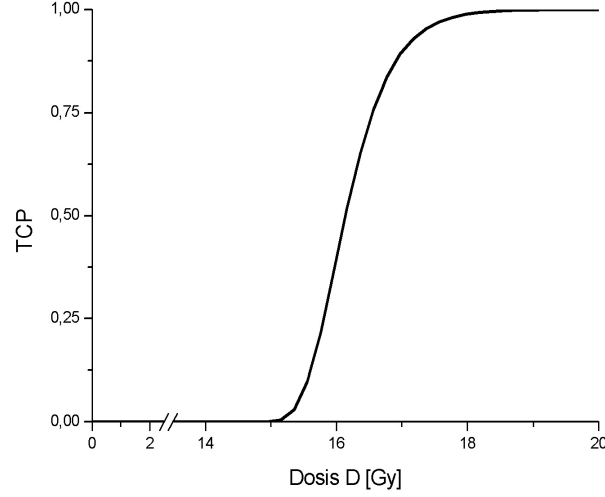


Abbildung 7: Dargestellt ist die funktionelle Abhängigkeit nach Gleichung (10) exemplarisch für $\alpha = 0,5 \text{ Gy}^{-1}$ und $\beta = 0,05 \text{ Gy}^{-2}$ sowie $N_0 = 10^9$ klonale Tumorzellen (erstellt mit Origin[®]).

In der radioonkologischen Routine ist die fraktionierte Dosisapplikation $n \cdot d$ in vielen Fällen der Standard. Um dieser Tatsache Rechnung zu tragen, ist eine entsprechende Erweiterung des oben diskutierten Tumorkontrollmodells erforderlich. Dabei wirkt sich eine n -malige Einzelbestrahlung mit der Dosis d multiplikativ auf das LQ-Modell aus, so dass ausgehend von Gleichung (10) folgt:

$$TCP = \exp \left(-N_0 \left(\exp(-\alpha d - \beta d^2) \right)^n \right) = \exp \left(-N_0 \exp(-\alpha n d - \beta n d^2) \right) \quad (11)$$

Da die fraktionierte Strahlentherapie mehrere Wochen dauern kann, ist ein zusätzlicher Proliferationsterm im Modell zu berücksichtigen. Dabei fließt sowohl die Tumorzellverdopplungszeit t_d als auch der gesamte Bestrahlungszeitraum t mit in das Tumorkontrollmodell ein [23, 96, 24]:

$$TCP = \exp \left(-N_0 \exp \left(-\alpha n d - \beta n d^2 + \ln(2) \frac{t}{t_d} \right) \right) \quad (12)$$

In dem durch Gleichung (12) zusammengefassten Tumorkontrollmodell werden nun alle wesentlichen klinischen Variablen berücksichtigt, die eine Beschreibung der klinischen Tumorkontrolle ermöglichen.

2.3.4 Grenzen des Linear-Quadratischen Modells

Das LQ-Modell entstand aus strahlenbiologischen Ergebnissen unter in-vitro-Bedingungen. Dabei konnte die gemessene dosisabhängige überlebende Zellfraktion für verschiedene Zelllinien ausgewertet und in das LQ-Modell eingeschlossen werden. Insbesondere im Dosisbereich der konventionellen Strahlentherapie konnte das LQ-Modell in vielen Aspekten bestätigt werden und etablierte sich so fest in der klinischen Praxis.

Inwieweit das LQ-Modell auch auf andere Fraktionierungskonzepte, wie sie zum Beispiel bei der hypofraktionierten Stereotaxie zum Einsatz kommen, anwendbar ist, wurde ebenfalls untersucht. Hierbei zeigte sich, dass sich die linear-quadratische Abhängigkeit der experimentellen Daten bei der Applikation hoher Einzeldosen nicht fortsetzt, sondern vom LQ-Modell überschätzt wird und eher einer linearen Dosis-Wirkungs-Beziehung genügt. Diesem Aspekt wird durch Anpassungen und Erweiterungen des LQ-Modells Rechnung getragen [1, 45, 38]. Für die klinische Praxis konnten sich diese Erweiterungen bisher nicht etablieren, vielmehr wird ein Übergangsbereich bzw. eine Schwellendosis angenommen, die den oberen Gültigkeitsbereich des LQ-Modells markiert. Die Kenntnis dieser Schwellendosis d_t ist für die biologisch optimierte Bestrahlungsplanung von elementarer Bedeutung, da die Anwendung des LQ-Modells im Rahmen der Bestrahlungsplanung für höhere Einzeldosen möglicherweise zu unterschiedlichen Ergebnissen führen würde.

2.3.5 Local-Effect-Model (LEM)

Das local-effect-model (LEM) wurde an der Gesellschaft für Schwerionenforschung Darmstadt (GSI) entwickelt und ermöglicht die Vorhersage der RBW für eine Kohlenstoffionenbestrahlung. Hierbei wird die räumliche Dosisverteilung für jedes eingestrahlte Kohlenstoffion berechnet und jedem Ort in dieser Dosisverteilung eine strahlenbiologische Wirksamkeit zugeordnet. Diese strahlenbiologische Wirksamkeit entspricht zunächst jener, die aus experimentellen Ergebnissen der Photonenbestrahlung bekannt ist und in Form der strahlenbiologischen Kenngrößen α und β in das LEM eingeht. Durch Summation aller primär eingestrahnten Kohlenstoffionen und der dadurch erzeugten Dosisverteilung lässt sich die resultierende RBW für Kohlenstoffionenstrahlung berechnen (s. Abb. 8) [79].

Die Berechnung des LEM basiert dabei auf der Simulation der sekundär erzeugten Dosisverteilung, welche radial um die eingestrahnten Kohlenstoffionen verteilt ist und genügt in einem definierten Intervall $r_{min} < r < r_{max}$ einer $1/r^2$ -Abhängigkeit:

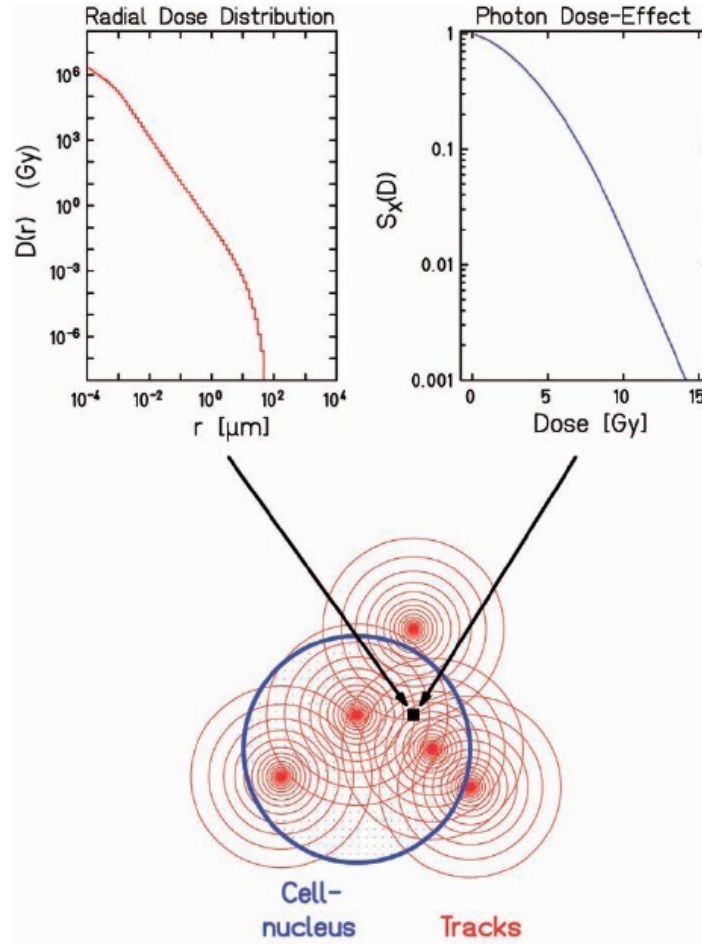


Abbildung 8: Für jedes eingestrahlte Kohlenstoffion wird eine räumliche Dosisverteilung $D(r)$ (li. oben) berechnet und dieser eine biologische Wirksamkeit $S_X(D)$ (re. oben) zugeordnet. Durch Simulation aller eingestrahnten Kohlenstoffionen lässt sich eine resultierende RBW berechnen [79].

$$D(r) = \begin{cases} \lambda \text{ LET}/r_{min}^2 & r < r_{min} \\ \lambda \text{ LET}/r^2 & r_{min} < r < r_{max} \\ 0 & r > r_{max} \end{cases}$$

Dabei wird λ als Normierungskonstante und $r_{min} = 0,01 \mu m$ angenommen. Da die Ausdehnung der sekundär erzeugten Dosiswolke um ein eingestrahktes Kohlenstoffion energieabhängig ist, wird für die maximale Ausdehnung $r_{max} = \gamma E^\delta$ angenommen. Für die Anwendung von Teilchenenergien $1 < E < 20 \text{ MeV}/u$ wird im LEM mit $\gamma = 0,05$ und $\delta = 1,7$ gerechnet.

Neben den strahlenbiologischen Kenngrößen α und β sind weitere Annahmen notwendig, die den Aufbau der zellulären Strukturen charakterisieren. Eine erste Charakterisierung der strahlenbiologisch relevanten Zellstrukturen gelang durch die Berücksichtigung der Zellkerngröße r_n [78]. Der Zellkern wird in einer ersten Näherung als Zylinder parallel zur Einstrahlrichtung der Kohlenstoffionen angenommen.

Eine Weiterentwicklung dieser ersten Modellierung der strahlenbiologisch relevanten Zielstrukturen berücksichtigt zusätzliche Cluster-Effekte, die sich aus der Verteilung von Einzel- und Doppelstrangbrüchen ergeben. Diese Erweiterung des LEM zeigt eine bessere Übereinstimmung mit den experimentellen Ergebnissen [17, 18, 22].

Die zusätzliche Annahme einer Schwellendosis d_t definiert die maximale Einzeldosis, für welche im LEM noch eine linear-quadratische Dosis-Wirkungs-Beziehung besteht. Für Einzeldosen $d > d_t$ wird der Übergang von einer linear-quadratischen in eine lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung angenommen:

$$SF(d) = \begin{cases} \exp(-\alpha d - \beta d^2) & d < d_t \\ SF_t \exp(-(\alpha + 2\beta d_t)(d - d_t)) & d > d_t \end{cases}$$

Dabei beschreibt SF_t die überlebende Zellfraktion für die Schwellendosis d_t .

Neben den beiden strahlenbiologischen Kenngrößen α und β sind also für das LEM zusätzlich die Schwellendosis d_t sowie die Ausdehnung des Zellkerns r_n zu definieren.

3 Material und Methoden

Die Abschätzung der RBW der Kohlenstoffionenbestrahlung des NSCLC basiert auf den klinischen Ergebnissen der Photonenbestrahlung. Das methodische Vorgehen, aus diesen klinischen Daten die RBW für Kohlenstoffionenbestrahlung zu bestimmen, ist im Folgenden dargestellt.

3.1 Abschätzung der strahlenbiologischen Kenngrößen

Für die Berechnung der RBW für Kohlenstoffionenbestrahlung erfolgte zunächst die Abschätzung eines klinisch begründeten α/β -Verhältnisses für das NSCLC unter Photonenbestrahlung. Daher bestand ein Hauptteil der hier dargestellten Arbeit in der selektiven Literaturrecherche und Aufarbeitung der publizierten Ergebnisse klinischer Studien. Die Auswahl der klinischen Tumorkontrolldaten wurde dabei stark durch die Vorgaben an Studiendurchführung und -dokumentation limitiert (s. Kap. 3.2). Die statistische Auswertung dieser klinischen Tumorkontrolldaten erfolgte mit Hilfe der Analysesoftware Origin[®] Version 6.0 auf Grundlage des dargestellten TCP-Modells (s. Kap. 2.3.3 und 3.3).

Die Berechnung der RBW erfolgte in einem nächsten Schritt mit Hilfe der ermittelten α - und β -Werte unter Anwendung des LEM. Neben dem Einfluss dieser Kenngrößen wurden weitere relevante Eingangsparameter (α/β , d_t , r_n) untersucht.

Für die computergestützte Simulation der RBW waren zahlreiche rein technische Vorbereitungen notwendig, die vor allem die Konvertierung und Aufarbeitung der Datensätze betrafen. Die in diesem Zusammenhang erarbeiteten Konvertierungsprogramme (s. Kap. 3.7) sowie deren Quellcode liegen als CD-ROM bei. Die Programmierung erfolgte dabei mit Hilfe der Entwicklungssoftware LabView[®] Version 7.0 und liegt ebenfalls im Quelltext bei.

3.2 Auswahl klinischer Studien

Die Auswahl der klinischen Studien erfolgte im Rahmen einer selektiven Literaturrecherche. So wurden nur Studienergebnisse solcher Patientenkollektive eingeschlossen, bei denen eine alleinige Radiotherapie durchgeführt wurde. Für das NSCLC betrifft dies den lokalisierten Tumorbefall ohne Nachweis pathologischer Lymphknoten oder Fernmetastasierung, entsprechend der Tumorformel T1-2N0M0, also dem Stadium I. Nur in dieser Ausdehnung sind alle Tumorteile durch eine alleinige Strahlentherapie sicher zu erfassen. Um dabei auf die alleinige Wirkung der Strahlung und die entsprechenden α - und β -Werte rückschließen zu können, wurden Patienten ausgeschlossen, die eine chirurgische Resektion oder ergänzende Chemotherapie erhielten. Die Standardtherapie in diesem Stadium ist nach aktuell gültigen Leitlinien die alleinige radikale Tumorresektion. Für die hier zu evaluierende

definitive Radiotherapie kamen also nur Patienten in Frage, die entweder nicht resektabel waren oder eine Operation ablehnten.

Ebenfalls von Bedeutung für den Einschluss der einzelnen Studien war ein klar definiertes Dosiskonzept, welches der strahlentherapeutischen Behandlung des betreffenden Patientenkollektivs zugrunde lag. Dabei waren Parameter wie Fraktionierung, Gesamtdosis und Gesamtbehandlungszeitraum relevant. Vorgaben an die Bestrahlungstechnik wurden nicht gestellt.

Als Endpunkt diente die lokale Tumorkontrolle, die als Tumorkontrollwahrscheinlichkeit (TCP) in die Auswertung mit einging. Als lokale Kontrolle ist dabei der Ausschluss eines erneuten Tumorwachstums im ehemaligen Bestrahlungsfeld zu verstehen. Mit eingeschlossen wurden daher Aussagen zur lokalen Kontrolle wie *local control*, *local progression*, *freedom of local progression*, *local relapse-free survival*, die einen Rückschluss auf die lokale Kontrolle erlauben.

Patienten, die im Verlauf der Nachbeobachtungszeit ausgeschlossen werden mussten, sind in der Tumorkontrollwahrscheinlichkeit ab dem Zeitpunkt des Ausscheidens entsprechend nicht mehr zu berücksichtigen. Die zeitabhängige Berechnung der TCP, unter Berücksichtigung der lokal kontrollierten bzw. nicht kontrollierten Patienten sowie der Patienten, die im Verlauf der Studie auszuschließen sind, wird durch die Anwendung des Kaplan-Meier-Formalismus gewährleistet [41]. Für die in dieser Arbeit verfolgte Auswertung der klinischen Kontrolldaten war die Kaplan-Meier-Methodik zwingende Voraussetzung für den Einschluss der Daten in die weitere Analyse.

Die infrage kommenden Patientenkollektive bzw. Studien wurden häufig unter verschiedenen Fragestellungen teils mehrfach aufgearbeitet und publiziert. Vor Einschluss der einzelnen Kontrolldaten wurde die entsprechende Redundanz der verschiedenen Patientenkollektive berücksichtigt.

3.3 Ermittlung der strahlenbiologischen Kenngrößen α , β und des α/β -Verhältnisses aus den klinischen Kontrolldaten

Für die Berechnung des α/β -Verhältnisses wurde eine Regressionsanalyse durchgeführt. Dabei wurden die Parameter α und β des zugrunde liegenden TCP-Modells entsprechend Gleichung (11) und (12) derart bestimmt, dass die sich ergebende TCP bestmöglich mit den klinischen Ergebnissen übereinstimmt.

Die lokale Tumorkontrollwahrscheinlichkeit TCP und der Gesamtbehandlungszeitraum t wurden zusammen mit den Dosisparametern d und n aus den klinischen Studien übernommen. Die Anzahl klonaler Tumorzellen N_0 und deren Repopulierungszeiten t_d

wurden für die Regressionsanalyse in Anlehnung an die in der Literatur häufig verwendeten Annahmen [69, 77, 8, 32, 33] wie folgt vorgegeben:

$$N_0 = 10^9$$

$$t_d = 7d$$

Die Regressionsanalyse erfolgt durch die Direktanpassung von Gleichung (11) für die zeitunabhängige Auswertung und Gleichung (12) für zeitabhängige Auswertung an die lokale Kontrolle TCP und die verwendeten Dosisparameter n und d sowie die Behandlungszeit t . Im Ergebnis liefert die Regressionanalyse die strahlenbiologischen Kenngrößen α und β sowie deren Fehlerintervalle.

Zusätzlich wurde eine weitere Methodik zur Abschätzung der strahlenbiologischen Kenngrößen α und β bemüht, welche die lokale Kontrolle TCP zunächst auf ihre linear-quadratische Dosis-Wirkungs-Beziehung zurückführt und zusätzlich die Abschätzung der Schwellendosis d_t erlaubt. Dafür ist die Einführung des Hilfsparameters

$$E = \frac{1}{n} (\ln(N_0) - \ln(-\ln(TCP))) \quad (13)$$

für die zeitunabhängige Auswertung und

$$E = \frac{1}{n} \left(\frac{\ln(2) \cdot t}{t_d} + \ln(N_0) - \ln(-\ln(TCP)) \right) \quad (14)$$

für die zeitabhängige Auswertung erforderlich. Gleichung (11) bzw. (12) lässt sich für die weitere Auswertung in folgende linear-quadratische Form bringen:

$$E = \beta d^2 + \alpha d \quad (15)$$

Dabei kann E als der strahlenbiologische Effekt im Sinne des LQ-Modells interpretiert werden. Durch den eingeführten Hilfsparameter lässt sich E aus den klinischen Angaben der TCP und des Fraktionierungskonzeptes berechnen. Die α - und β -Werte und deren Fehlerintervalle lassen sich auf Grundlage von Gleichung (15) ebenfalls durch eine Regressionsanalyse bestimmen. Gegenüber der erstgenannten bietet diese Methodik zusätzlich die Möglichkeit, das linear-quadratische Charakteristikum der Dosis-Wirkungs-Beziehung direkt abzubilden und zusätzlich auf die Schwellendosis d_t zurückzuschließen (s. Kap. 3.5).

Um den in Kapitel 2.3.4 dargestellten Grenzen des LQ-Modells Rechnung zu tragen, wurden die klinischen Daten für die angenommene lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung untersucht. Dabei wurde der linear-quadratische Term, welcher den strahlenbiologischen Effekt E beschreibt (entsprechend Gl. (15)), durch die lineare Abhängigkeit

$$E = \bar{\alpha}d \quad (16)$$

ersetzt. Für die Tumorkontrollwahrscheinlichkeit lässt sich so folgende Abhängigkeit formulieren:

$$TCP = \exp(-N_0 \exp(-\bar{\alpha}nd)) \quad (17)$$

Wird zusätzlich die Repopulierung der bestrahlten Zellen berücksichtigt, folgt:

$$TCP = \exp\left(-N_0 \exp\left(-\bar{\alpha}nd + \ln(2) \frac{t}{t_d}\right)\right) \quad (18)$$

Für die Analyse der Daten kam die Maximum-Likelihood-Methode zur Anwendung, die für normalverteilte Regressionsparameter der Methode-der-kleinsten-Quadrate entspricht. Die Fehlerangaben der ermittelten Größen α und β ergeben sich aus der Regressionsmethodik. Zur Gütebeurteilung der erfolgten Regression wurde ergänzend der Korrelationskoeffizient R^2 bestimmt. Die Fehlerangaben des α/β -Verhältnisses wurden entsprechend der Gaußschen-Fehlerfortpflanzung berechnet:

$$\Delta \frac{\alpha}{\beta} = \frac{\Delta \alpha}{\beta} + \frac{\alpha}{\beta^2} \Delta \beta$$

Die Abschätzung der strahlenbiologischen Kenngrößen α , β und α/β erfolgte zunächst für die normo- und hyperfraktionierten Daten und anschließend für die hypofraktionierten Daten, um die Einschränkungen des linear-quadratischen Modells (s. Kap. 2.3.4) zu berücksichtigen. Für die Einbeziehung aller erhobenen Daten des gesamten Fraktionierungsbereiches in die beschriebene Methodik werden abschließend die Kenngrößen α , β und α/β abgeschätzt, die als effektive Kenngrößen für den gesamten Fraktionierungsbereich bewertet werden können.

3.4 Berechnung der Äquivalenzdosis EQD_{2Gy} und $EQD_{2Gy,40d}$

Da die Tumorkontrollwahrscheinlichkeit TCP entsprechend Gleichung (11) und (12) von mehreren Variablen abhängt, lässt sich die TCP nicht in Abhängigkeit aller Variablen graphisch darstellen. Um dennoch das Ergebnis der Regressionanalyse zu veranschaulichen, wurde das Konzept der Äquivalenzdosis genutzt. Dabei wird von zwei isoeffektiven Fraktionierungskonzepten ausgegangen:

$$E_1 = E_2$$

$$\alpha n_1 d_1 + \beta n_1 d_1^2 = \alpha n_2 d_2 + \beta n_2 d_2^2$$

Für ein vorgegebenes Fraktionierungskonzept (n_1, d_1) lässt sich durch Umformen der Gleichung für eine beliebige Einzeldosis d_2 die isoeffektive Äquivalenzdosis EQD berechnen:

$$EQD = n_2 d_2 = n_1 d_1 \frac{\alpha + \beta d_1}{\alpha + \beta d_2} = n_1 d_1 \frac{d_1 + \frac{\alpha}{\beta}}{d_2 + \frac{\alpha}{\beta}}$$

Für die Auswertung wurde die isoeffektive Äquivalenzdosis EQD für die anzunehmende Einzeldosis $d_2 = 2 \text{ Gy}$ berechnet [7]. Damit lässt sich für die isoeffektive 2 Gy -Äquivalenzdosis formulieren:

$$EQD_{2Gy} = n_2 \cdot 2Gy = n_1 d_1 \frac{d_1 + \frac{\alpha}{\beta}}{2Gy + \frac{\alpha}{\beta}} \quad (19)$$

In Analogie lässt sich aus Gleichung (11) für die Tumorkontrollwahrscheinlichkeit folgern:

$$TCP = \exp(-N_0 \exp(-\alpha EQD_{2Gy} - \beta EQD_{2Gy} \cdot 2Gy)) \quad (20)$$

Soll zusätzlich die Gesamtbehandlungszeit in Form der Repopulierung Berücksichtigung finden, lässt sich in gleicher Weise formulieren:

$$E_1 = E_2$$

$$\alpha n_1 d_1 + \beta n_1 d_1^2 - \ln(2) \frac{t_1}{t_d} = \alpha n_2 d_2 + \beta n_2 d_2^2 - \ln(2) \frac{t_2}{t_d}$$

Und für die isoeffektive Äquivalenzdosis EQD folgt:

$$EQD = n_2 d_2 = \frac{\alpha n_1 d_1 + \beta n_1 d_1^2 - \frac{\ln(2)}{t_d} (t_1 - t_2)}{\alpha + d_2 \beta}$$

Für die Auswertung wurde die isoeffektive Äquivalenzdosis EQD für die anzunehmende Einzeldosis $d_2 = 2 \text{ Gy}$ sowie für die fiktive anzunehmende Gesamtbehandlungszeit $t_2 = 40 \text{ d}$ berechnet und es folgt:

$$EQD_{2Gy,40d} = n_2 \cdot 2Gy = \frac{\alpha n_1 d_1 + \beta n_1 d_1^2 - \frac{\ln(2)}{t_d} (t_1 - 40d)}{\alpha + 2Gy \beta} \quad (21)$$

Die strahlenbiologischen Kenngrößen α und β , welche für die Transformation der Fraktionierungsparameter d , n und t in die isoeffektive Dosis EQD_{2Gy} und $EQD_{2Gy,40d}$ gemäß Gleichung (19) und (21) erforderlich sind, begründen sich aus den Ergebnissen der Regressionsanalyse.

Abschließend lässt sich für die Tumorkontrollwahrscheinlichkeit nach Gleichung (12) schließen:

$$TCP = \exp \left(-N_0 \exp \left(-\alpha EQD_{2Gy,40d} - \beta EQD_{2Gy,40d} \cdot 2Gy + \ln(2) \frac{40d}{7d} \right) \right) \quad (22)$$

Aus Gleichung (20) und (21) wird deutlich, dass die Tumorkontrollwahrscheinlichkeit nun nur noch von einer Größe, der EQD_{2Gy} bzw. $EQD_{2Gy,40d}$ abhängt und die Visualisierung der klinischen Daten und der Regressionsergebnisse im Plot somit möglich ist.

3.5 Abschätzung der Schwellendosis d_t

Für die Berechnung der RBW kam das LEM zur Anwendung. Die Berechnungen basierten auf den Annahmen des LQ-Modells. Für die Anwendung des LEM ist die Schwellendosis d_t vorzugeben, welche den Gültigkeitsbereich des LQ-Modells innerhalb des LEM definiert (s. Kap. 2.3.5). Um die Berechnung dieses Parameters in Analogie zur Abschätzung von α und β aus klinischen Daten zu extrahieren, wurden weitere Studien mit in die Auswertung eingeschlossen. Diese sind durch die Applikation hoher Einzeldosen gekennzeichnet, für die das klassische LQ-Modell als nicht anwendbar gilt (s. Kap. 2.3.4). Die verwendeten Fraktionierungsschemata kommen vor allem bei der stereotaktischen Bestrahlung von Bronchialkarzinomen zum Einsatz.

Diese klinischen Kontrolldaten können zur Abschätzung der Schwellendosis d_t herangezogen werden, indem sie dem extrapolierten LQ-Modell der normo- und hyperfraktionierten Daten gegenübergestellt werden. Dafür wurden die klinischen Daten zunächst in den strahlenbiologischen Effekt E entsprechend Gleichung (13) und (16) transformiert und basierend auf Gleichung (16) einer Regressionsanalyse unterzogen. Der rechnerische Vergleich der resultierenden Regressionskurven lässt die Berechnung des Schnittpunkts der beiden Regressionskurven als Übergang der linear-quadratischen zur linearen Dosis-Wirkungs-Beziehung zu und entspricht der Schwellendosis d_t , wie schematisch in Abbildung 9 dargestellt.

Die Berechnung der Schwellendosis d_t aus der linear-quadratischen Regressionskurve entsprechend Gleichung (15) und der linearen Regressionskurve entsprechend Gleichung (16) erfolgt durch Gleichsetzen und Umformung beider Regressionskurven. Für die Schwellendosis d_t lässt sich somit folgern:

$$\beta d_t^2 + \alpha d_t = \bar{\alpha} d_t$$

$$d_t = \frac{\bar{\alpha} - \alpha}{\beta} \quad (23)$$

Für das Fehlerintervall ergibt sich nach der Gaußschen-Fehlerfortpflanzung:

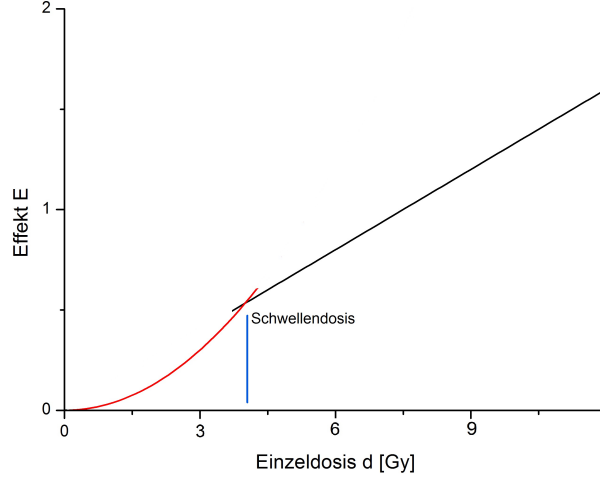


Abbildung 9: Schematische Darstellung der gegenübergestellten linear-quadratischen (rot) und linearen (schwarz) Dosis-Wirkungs-Beziehung zur Ermittlung der Schwellendosis d_t (blau)

$$\Delta d_t = |\partial_{\bar{\alpha}} d_t| \Delta \bar{\alpha} + |\partial_{\alpha} d_t| \Delta \alpha + |\partial_{\beta} d_t| \Delta \beta$$

$$\Delta d_t = \frac{1}{\beta} \left(\Delta \bar{\alpha} + \Delta \alpha + \frac{|\bar{\alpha} - \alpha|}{\beta} \Delta \beta \right) \quad (24)$$

3.6 Berechnung der Relativen Biologischen Wirksamkeit

Die Berechnung der RBW erfolgte computergestützt durch die Anwendung des LEM. In Zusammenarbeit mit der Firma Siemens entwickelte die Gesellschaft für Schwerionenforschung (GSI) eine anwenderorientierte Softwarelösung, die für diese Arbeit im Rahmen der vor-klinischen Erprobung genutzt werden konnte. Zur Berechnung der RBW wurde die letzte Entwicklungsstufe LEM-IV verwendet. Die Berechnung der RBW erfolgte parametrisiert für die verschiedenen Eingangsparameter, die im Rahmen des LEM Berücksichtigung finden. Im Einzelnen erfolgte die Berechnung unter Variation der strahlenbiologischen Kenngrößen α und β . Ebenso wurde die Abhängigkeit der RBW von der Schwellendosis d_t und dem Radius des Zellkerns r_n untersucht. Die Variation der einzelnen Größen erfolgte in der Größenordnung, in der die Ergebnisse der Regressionsanalyse lagen. Der jeweils zu untersuchende Eingangsparameter wurde dabei im relevanten Bereich variiert, während die übrigen Parameter konstant waren. Dieses Vorgehen erlaubt den Rückschluss auf die spezifische Abhängigkeit der RBW von den einzelnen Eingangsparametern. Zusätzlich wurde

untersucht, welcher Einfluss sich aus der Variation der Kenngrößen α und β bei gleichzeitig konstantem α/β -Verhältnis ergibt (s. Tab. 1).

| Eingangsparameter | Variationsparameter |
|---|---|
| $\beta = 0,05 \text{ Gy}^{-2} \quad d_t = 20 \text{ Gy} \quad r_n = 5 \text{ }\mu\text{m}$ | $\alpha = \{0,1 \text{ -- } 1,0\} \text{ Gy}^{-1}$ |
| $\alpha = 0,3 \text{ Gy}^{-1} \quad d_t = 20 \text{ Gy} \quad r_n = 5 \text{ }\mu\text{m}$ | $\beta = \{0,01 \text{ -- } 0,1\} \text{ Gy}^{-2}$ |
| $\alpha = 0,3 \text{ Gy}^{-1} \quad \beta = 0,05 \text{ Gy}^{-2} \quad r_n = 5 \text{ }\mu\text{m}$ | $d_t = \{10 \text{ -- } 50\} \text{ Gy}$ |
| $\alpha = 0,3 \text{ Gy}^{-1} \quad \beta = 0,05 \text{ Gy}^{-2} \quad d_t = 20 \text{ Gy}$ | $r_n = \{3 \text{ -- } 10\} \text{ }\mu\text{m}$ |
| $\alpha/\beta = 6 \text{ Gy} \quad d_t = 20 \text{ Gy} \quad r_n = 5 \text{ }\mu\text{m}$ | $\alpha = \{0,1 \text{ -- } 0,6\} \text{ Gy}^{-1}$ |
| | $\beta = \{0,016 \text{ -- } 0,1\} \text{ Gy}^{-2}$ |

Tabelle 1: Um den Einzeleinfluss der strahlenbiologischen Kenngrößen auf die RBW zu untersuchen, erfolgte eine Variationsanalyse für die einzelnen LEM-Eingangsparameter.

Die abschließend ermittelte RBW ist dabei als intrinsische RBW im Sinne einer RBW für ein einzelnes Kohlenstoffion zu verstehen und nicht mit der klinischen RBW gleichzusetzen. Trotz dieser Einschränkung sind die erhobenen Daten qualitativ auf die klinische RBW zu übertragen.

3.7 Datenkonvertierung

Die RBW wird in Abhängigkeit der kinetischen Partikelenergie E_{kin} durch das LEM ausgegeben. Um die errechnete RBW in der üblichen Abhängigkeit des LET darzustellen (analog Abb. 4), erfolgte anschließend die Transformation der Teilchenenergie E_{kin} in den korrespondierenden LET. Diese Transformation der kinetischen Energie E_{kin} der Kohlenstoffionen in den entsprechende LET im Wasseräquivalent gelingt durch eine spezifische Abhängigkeit, die in Abbildung 10 dargestellt ist und als Berechnungsgrundlage diente. Diese Abhängigkeit des LET von der Partikelenergie E_{kin} lässt sich explizit berechnen und diente in dieser Form bereits vorklinischen Studien als Berechnungsgrundlage [18, 50].

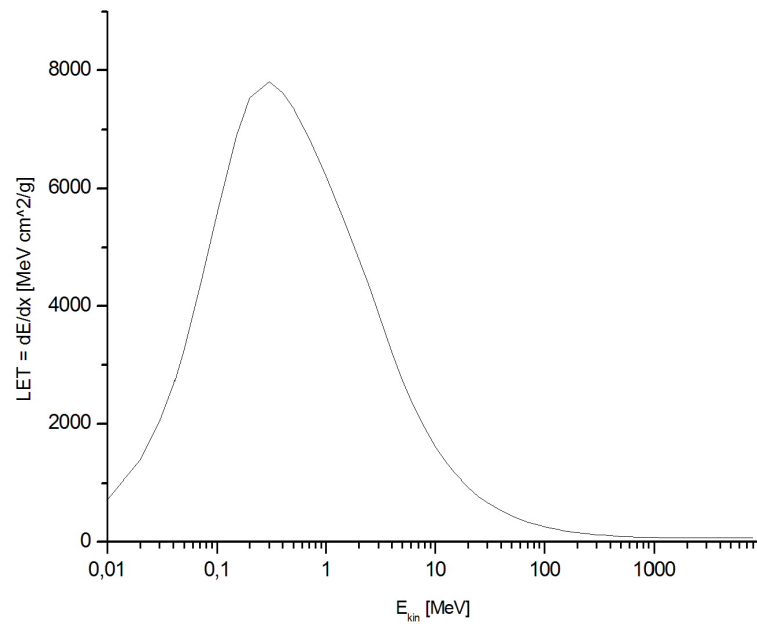


Abbildung 10: Dargestellt ist die verwendete Abhängigkeit des Linearen Energietransfers (LET) von der Partikelenergie E_{kin} eines Kohlenstoffions in Wasser [18, 50].

4 Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse der selektiven Literaturrecherche vorgestellt. Aus den zusammengestellten klinischen Daten wurden die strahlenbiologischen Kenngrößen abgeleitet. Es wurden verschiedene Aspekte der Regressionsanalyse und der Einfluss des zugrundeliegenden Tumorkontrollmodells untersucht. Die Robustheit der ermittelten Kenngrößen gegenüber den klinischen Eingangsparametern und der strahlenbiologischen Annahmen wurde charakterisiert. Diese Daten dienen der RBW-Berechnung, deren Ergebnisse vorgestellt werden. Die Abhängigkeit der ermittelten RBW von den strahlenbiologischen Eingangsparametern wurde ebenfalls untersucht.

4.1 Ergebnisse der selektiven Literaturrecherche

In einer selektiven Literaturrecherche konnten in wissenschaftlichen Datenbanken (Pubmed, Medscape, Google Scholar), Übersichtsarbeiten und Metaanalysen 71 klinischen Studien identifiziert werden, welche das Überleben nach primärer Radiatio des frühen NSCLC auswerten und im Zeitraum von 1981 bis 2012 publiziert wurden. Der primäre Studienpool wurde auf die in Kapitel 3.2 dargestellten Einschlusskriterien bzgl. Studiendokumentation und -durchführung geprüft. Dadurch wurde die Anzahl der auswertbaren klinischen Daten erheblich reduziert. Abschließend konnten 14 Studien in die hier vorgestellte Analyse eingeschlossen werden, die unter Berücksichtigung der Subgruppen insgesamt 16 Patientenkollektive und deren korrespondierende lokale Tumorkontrolle beinhalten.

Die eingeschlossenen Daten wurden dabei in Abhängigkeit der applizierten Einzeldosis d unterteilt. Für applizierte Einzeldosen $d \leq 2,8 \text{ Gy}$ konnten insgesamt 5 klinische Studien, die 5 klinische Endpunkte bzgl. der lokalen Tumorkontrolle und 390 Patienten repräsentieren, eingeschlossen werden (s. Tab. 2). Die Bestrahlung erfolgte dabei normo- und hyperfraktioniert. Eine zweite Gruppe repräsentiert die Studienergebnisse nach stereotaktischer hypofraktionierter Bestrahlung mit applizierten Einzeldosen von $d \geq 6 \text{ Gy}$ (s. Tab. 3). Hier konnten 10 klinische Studien mit 12 auswertbaren klinischen Endpunkten bzgl. der lokalen Kontrolle und 418 Patienten eingeschlossen werden.

Die publizierten Primärdaten der eingeschlossenen Studien mussten für die weitere Auswertung in verschiedenem Umfang modifiziert werden. Eine detaillierte Auflistung der Primärdaten jeder einzelnen Publikation sowie deren Modifikation sind im Kapitel 7 dargestellt.

4.1.1 Tumorkontrolldaten für konventionelle und hyperfraktionierte Bestrahlungen

Die Daten der eingeschlossenen Studien für die normofraktionierten und hyperfraktionierten Bestrahlungsregime sind in Tabelle 2 aufgelistet. Die zugrunde liegenden klinischen Studien und deren Interpretation sind im Kapitel 7.1 im Anhang einzeln dokumentiert.

Die verwendeten Einzeldosen decken das Dosisintervall von $1,2 \leq d \leq 2,8 \text{ Gy}$ bei applizierten Gesamtdosen von $50 \leq D \leq 85 \text{ Gy}$ ab. Die jeweiligen Patientenkollektive unterscheiden sich dabei in der Anzahl behandelter Patienten, im Behandlungszeitraum t der gesamten Strahlenbehandlung und in der erreichten lokalen Kontrolle erheblich. Ein Trend hinsichtlich der applizierten Dosis, der Behandlungszeiträume t und der erreichten lokalen Kontrolle ist dabei zunächst nicht festzustellen (s. Tab. 2). Für die weitere statistische Aufarbeitung der Daten wurde daher der strahlenbiologische Effekt E nach Gleichung (13) für die sich anschließende Regressionsanalyse errechnet.

| Referenz | Anzahl der Patienten | Einzeldosis d pro Fraktion | Anzahl der Fraktionen n | Gesamtbehandlungszeit t | lokale Kontrolle |
|---------------|----------------------|------------------------------|---------------------------|---------------------------|------------------|
| Krol [52] | 108 | 2,8 Gy | 22,2 | 40,1 d | 30,1 % |
| Jeremic [40] | 49 | 1,2 Gy | 58 | 40 d | 55 % |
| Sibley [83] | 141 | 2,1 Gy | 30 | 44 d | 42 % |
| Hayakawa [34] | 36 | 2 Gy | 33,5 | 48 d | 72 % |
| Bradley [11] | 56 | 1,9 Gy | 37 | 49 d | 63 % |

Tabelle 2: Einzelaufstellung der klinischen Daten für die konventionelle und hyperfraktionierte Bestrahlung.

4.1.2 Tumorkontrolldaten für hypofraktionierte Bestrahlungen

Die klinischen Daten für die hypofraktionierte Bestrahlung unter stereotaktischen Bedingungen sind in Tabelle 3 aufgelistet. Eine detaillierte Auflistung der einzelnen Studien findet sich ergänzend in Kapitel 7.2 im Anhang.

Die eingeschlossenen Studien unterscheiden sich ebenfalls hinsichtlich der applizierten Einzeldosen $6 \leq d \leq 21 \text{ Gy}$, der kumulativen Gesamtdosis $45 \leq D \leq 70 \text{ Gy}$, der Behandlungszeiträume t und der erreichten lokalen Kontrolle. Gegenüber den normofraktionierten und hyperfraktionierten Daten konnten in die Gruppe der hypofraktionierten Bestrahlungen zusätzliche klinische Kontrolldaten eingeschlossen werden, für die keine Patientenzahlen und Behandlungszeiträume t dokumentiert waren. Dies war möglich, da die patientengewichtete Analyse ebenso wie der Einfluss des Behandlungszeitraums t auf die Abschätzung der Radio-

sensibilität keinen signifikanten Einfluss zeigte. Das ermöglichte den Einschluss von deutlich mehr klinischen Daten in diese Gruppe. Für die weitere Auswertung wurde ebenfalls der Effekt E nach Gleichung (13) errechnet.

| Referenz | Anzahl der Patienten | Einzeldosis d pro Fraktion | Anzahl der Fraktionen n | Gesamtbehandlungszeit t | lokale Kontrolle |
|------------------|----------------------|------------------------------|---------------------------|---------------------------|------------------|
| Hoyer [36] | 40 | 15 Gy | 3 | 6,5 d | 85% |
| Timmermann [94] | 55 | 20 Gy | 3 | 12,5 d | 97,6% |
| Xia [101] | 62 | 7 Gy | 10 | 14 d | 95% |
| Ricardi [71] | n.n. | 15 Gy | 3 | 5 d | 87,8 % |
| Baba (T1) [3] | n.n. | 12 Gy | 4 | 10,5 d | 79 % |
| Baba (T2) [3] | n.n. | 13 Gy | 4 | 10,5 d | 74 % |
| Onimaru [65] | 17 | 6 Gy | 8 | 14 d | 55,1 % |
| Fakiris [19] | 70 | 21 Gy | 3 | n.n. | 88,1% |
| Olsen [64] | 111 | 18 Gy | 3 | 8 d | 88% |
| Takeda (T1) [90] | 38 | 10 Gy | 5 | n.n. | 93% |
| Takeda (T2) [90] | 25 | 10 Gy | 5 | n.n. | 96% |

Tabelle 3: Einzelaufzistung der klinischen Daten für die hypofraktionierte Bestrahlung.

4.2 Abschätzung der strahlenbiologischen Kenngrößen

Für die Abschätzung der strahlenbiologischen Kenngrößen α und β wurden zunächst nur die normo- und hyperfraktionierten Daten ausgewertet und in Kapitel 4.2.1 dargestellt. Die hypofraktionierten Daten wurden unter den in Kapitel 2.3.4 dargestellten Aspekten für hohe Einzeldosen zunächst getrennt betrachtet und sind in Kapitel 4.2.2 zusammengefasst.

4.2.1 Regressionsanalyse für normo- und hyperfraktionierte Bestrahlung

Die Auswertung der Daten erfolgte zunächst für die direkte Anpassung von Gleichung (11) und (12) an die klinischen Daten aus Tabelle 2. Die Regressionsanalyse konnte dabei für den zeitunabhängigen wie auch für den zeitabhängigen Regressionsansatz erfolgreich durchgeführt werden. Die Ergebnisse dieser Analyse sind in Tabelle 4 aufgelistet:

Unter zusätzlicher Berücksichtigung der dokumentierten Patientenzahlen als Wichtungsfaktor war für die gewählte Methodik keine erfolgreiche Regressionsanalyse möglich.

Für die Darstellung der Regressionsergebnisse wurden die Fraktionierungsparameter d , n und t nach Gleichung (19) und (21) in die EQD_{2Gy} und $EQD_{2Gy,40d}$ umgerechnet. Die lokale Tumorkontrollwahrscheinlichkeit (TCP) ist in Abbildung 11 in Abhängigkeit der EQD_{2Gy} (schwarze Kreuze) bzw. $EQD_{2Gy,40d}$ (rote Punkte) dargestellt.

| Methodik | α | β | R^2 | α/β |
|----------|---------------------------------|-----------------------------------|-------|----------------------------|
| Gl. (11) | $0,29 \pm 0,02 \text{ Gy}^{-1}$ | $0,016 \pm 0,008 \text{ Gy}^{-2}$ | 0,11 | $18,2 \pm 9,8 \text{ Gy}$ |
| Gl. (12) | $0,36 \pm 0,03 \text{ Gy}^{-1}$ | $0,015 \pm 0,014 \text{ Gy}^{-2}$ | -0,08 | $24,6 \pm 25,9 \text{ Gy}$ |

Tabelle 4: Ergebnisse der Regressionsanalyse der normo- und hyperfraktionierten Daten für die direkte Anpassung von Gleichung (11) und (12) an die klinischen Daten.

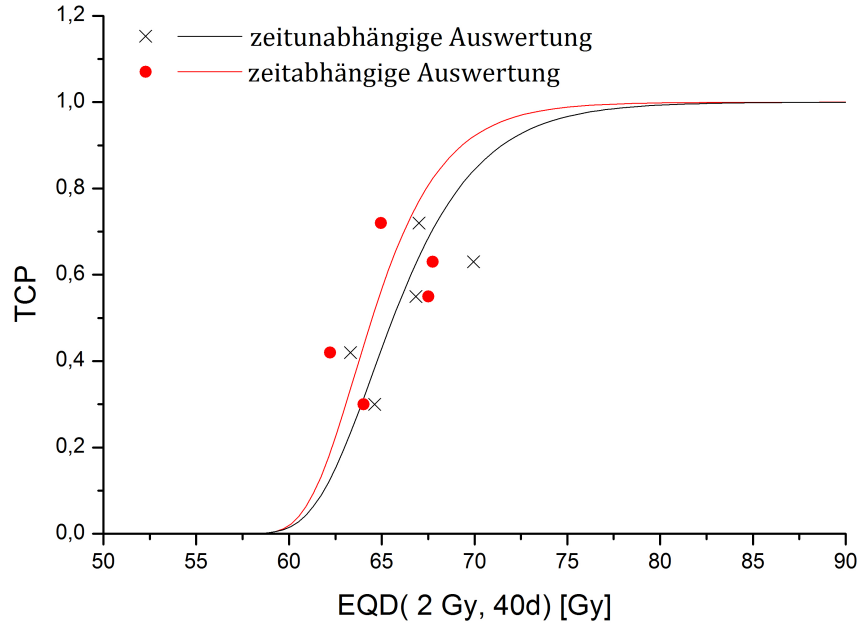


Abbildung 11: Dargestellt ist die lokale Tumorkontrollwahrscheinlichkeit (TCP) in Abhängigkeit der isoeffektiven Äquivalenzdosis EQD_{2Gy} bzw. $EQD_{2Gy,40d}$ und das Ergebnis der Regressionsanalyse für die zeitunabhängige und zeitabhängige Analyse.

Dabei wird deutlich, dass die TCP eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zeigt, die in der Regressionskurve zum Ausdruck kommt und die Anwendung der Methodik rechtfertigt.

Die klinischen Daten in Form des strahlenbiologischen Effektes E entsprechend Gleichung (13) und (14) sind in Abbildung 12 in Abhängigkeit der Einzeldosis d aufgetragen. Dabei wird deutlich, dass der Effekt E streng mit der Einzeldosis d korreliert. Zusätzlich lässt sich ableiten, dass sich der Einfluss des Zeitfaktors, also der strahlentherapeutischen Behandlungszeit t und der Tumorzellverdopplungszeit t_d für höhere Einzeldosen vergrößert. Die Kurven laufen auseinander. Die strahlenbiologischen Kenngrößen α und β konnten für diese Methodik erfolgreich bestimmt werden. Die Wichtung der Datenpunkte entsprechend der Patientenzahlen ließ ebenfalls eine Regressionsanalyse zu. Die Ergebnisse der Regres-

sionsanalyse sind in Tabelle 5 dargestellt, die korrespondierenden Regressionskurven in Abbildung 12.

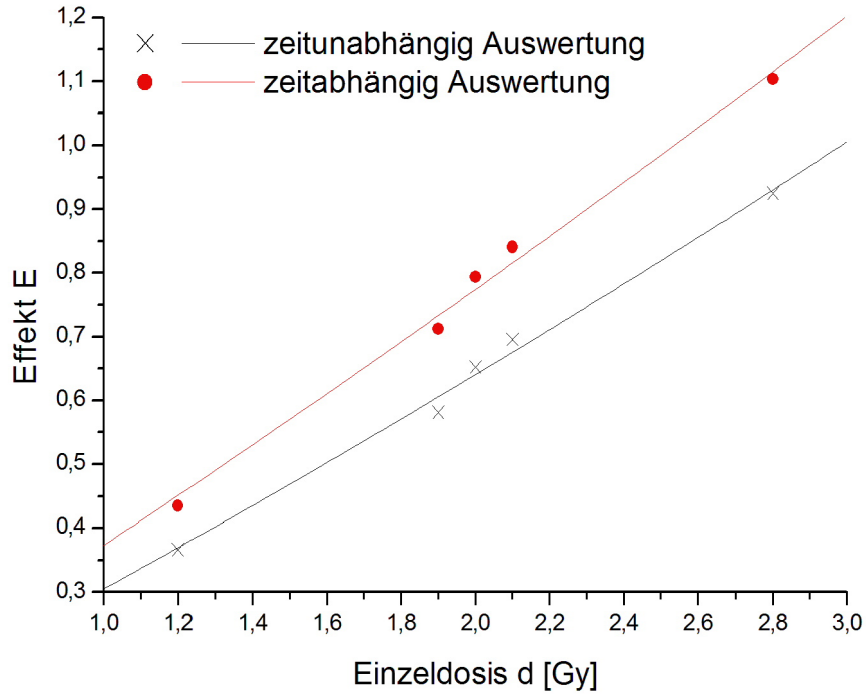


Abbildung 12: Dargestellt ist der strahlenbiologische Effekt E der normo- und hyperfraktionierten Kontrolldaten in Abhängigkeit der applizierten Einzeldosen d entsprechend dem zeitunabhängigen und dem zeitabhängigen Tumorkontrollmodell sowie die korrespondierenden Regressionskurven.

| Methodik | α | β | R^2 | α/β |
|------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|-------|----------------------------|
| Gl. (13) und (15) | $0,29 \pm 0,02 \text{ Gy}^{-1}$ | $0,02 \pm 0,01 \text{ Gy}^{-2}$ | 0,99 | $19,0 \pm 12,6 \text{ Gy}$ |
| Gl. (14) und (15) | $0,36 \pm 0,03 \text{ Gy}^{-1}$ | $0,01 \pm 0,01 \text{ Gy}^{-2}$ | 0,99 | $26,0 \pm 23,3 \text{ Gy}$ |
| Gl. (13) und (15), gewichtet | $0,29 \pm 0,02 \text{ Gy}^{-1}$ | $0,02 \pm 0,01 \text{ Gy}^{-2}$ | 0,99 | $18,1 \pm 12,1 \text{ Gy}$ |
| Gl. (14) und (15), gewichtet | $0,35 \pm 0,03 \text{ Gy}^{-1}$ | $0,02 \pm 0,01 \text{ Gy}^{-2}$ | 0,99 | $20,2 \pm 16,1 \text{ Gy}$ |

Tabelle 5: Regressionsergebnisse der normo- und hyperfraktionierten Daten für die Anpassung von Gleichung (15) an die klinischen Daten. Zusätzlich erfolgte die Auswertung gewichtet nach Patientenzahlen.

4.2.2 Regressionsanalyse für hypofraktionierte Bestrahlung

Die Auswertung der hypofraktionierten Daten erfolgte analog zum vorhergehenden Kapitel durch Anpassung von Gleichung (11) und (12) an die klinischen Daten aus Tabelle 3. Die Regressionsanalyse konnte dabei allein für die zeitunabhängige Auswertung entsprechend Gleichung (11) erfolgreich durchgeführt werden. Für die Auswertung nach Gleichung (12) konvergierte das Regressionsverfahren nicht.

Zusätzlich erfolgte die Auswertung unter Annahme eines linearen Tumorkontrollmodells entsprechend Gleichung (17) bzw. (18). Diese Regressionsansätze waren ebenfalls nicht erfolgreich.

Die Ergebnisse der zeitunabhängigen Auswertung für die direkte Anpassung von Gleichung (11) an die klinischen Daten ist in Tabelle 6 aufgelistet:

| Methodik | α | β | R^2 | α/β |
|----------|---------------------------------|-----------------------------------|-------|----------------------------|
| Gl. (11) | $0,43 \pm 0,01 \text{ Gy}^{-1}$ | $0,006 \pm 0,001 \text{ Gy}^{-2}$ | 0,28 | $64,2 \pm 17,0 \text{ Gy}$ |

Tabelle 6: Ergebnisse der Regressionsanalyse der normo- und hyperfraktionierten Daten für die direkte Anpassung von Gleichung (11) an die klinischen Daten.

Für die Darstellung der Regressionsergebnisse wurde erneut die $EQD_{2\text{Gy}}$ entsprechend Gleichung (19) für die ermittelten strahlenbiologischen Kenngrößen α und β berechnet. Abbildung 13 zeigt die TCP in Abhängigkeit der $EQD_{2\text{Gy}}$ sowie die Regressionskurve für die zeitunabhängige Auswertung.

Die klinischen Ergebnisse der hypofraktionierten Bestrahlung in Form des strahlenbiologischen Effekts E sind in Abbildung 14 dargestellt.

Die Auswertung erfolgte analog zu den normo- und hyperfraktionierten Daten sowohl für das zeitunabhängige wie auch für das zeitabhängige Tumorkontrollmodell analog zum letzten Kapitel. Ergänzend erfolgte die Auswertung der hypofraktionierten Daten für die Annahme einer linearen Dosis-Wirkungs-Beziehung entsprechend Gleichung (16). Zusätzlich wurde der Einfluss der Wichtung der Datenpunkte entsprechend der Patientenzahlen untersucht. Eine Auflistung der einzelnen Regressionsergebnisse findet sich in Tabelle 7.

Wie aus Tabelle 7 deutlich wird, ergibt sich für die strahlenbiologische Kenngröße β für alle angewandten Methoden ein negativer Wert. Da negative Größen im Rahmen des linear-quadratischen Modells einem Tumorwachstum unter Bestrahlung entsprechen würde, kann $\beta \approx 0 \text{ Gy}^{-2}$ approximiert werden. Damit geht das linear-quadratische Modell in eine lineare Abhängigkeit über.

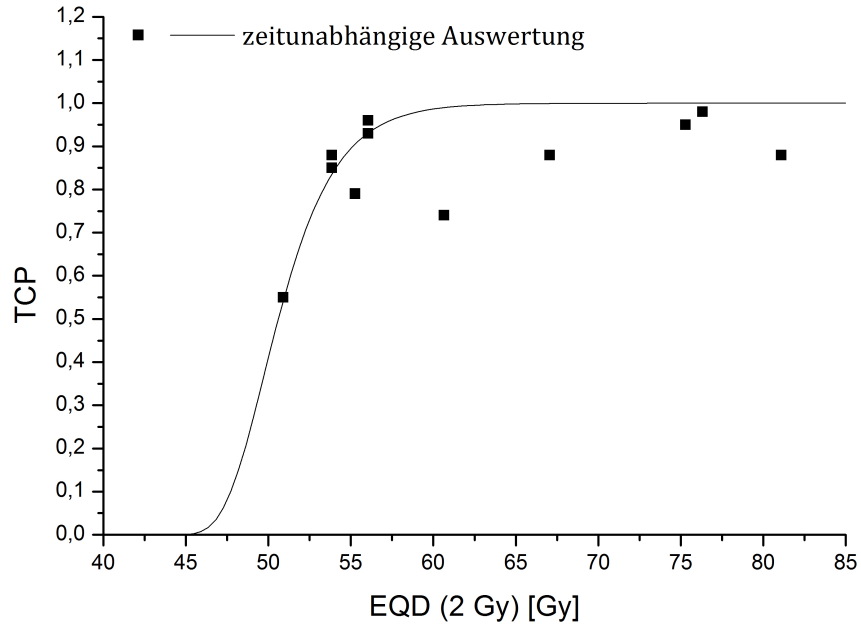


Abbildung 13: Dargestellt ist die lokale Tumorkontrollwahrscheinlichkeit (TCP) in Abhängigkeit der isoeffektiven Äquivalenzdosis EQD_{2Gy} und das Ergebnis der Regressionsanalyse für die zeitunabhängige Auswertung.

| Methodik | $\alpha, \bar{\alpha}$ | β | R^2 |
|------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------|-------|
| Gl. (13) und (15) | $0,54 \pm 0,06 \text{ Gy}^{-1}$ | $-0,007 \pm 0,003 \text{ Gy}^{-2}$ | 0,91 |
| Gl. (14) und (15) | $0,50 \pm 0,07 \text{ Gy}^{-1}$ | $-0,0026 \pm 0,005 \text{ Gy}^{-2}$ | 0,94 |
| Gl. (13) und (15), gewichtet | $0,57 \pm 0,06 \text{ Gy}^{-1}$ | $-0,008 \pm 0,004 \text{ Gy}^{-2}$ | 0,99 |
| Gl. (14) und (15), gewichtet | $0,53 \pm 0,08 \text{ Gy}^{-1}$ | $-0,004 \pm 0,005 \text{ Gy}^{-2}$ | 0,92 |
| Gl. (13) und (16) | $0,43 \pm 0,02 \text{ Gy}^{-1}$ | | 0,94 |
| Gl. (14) und (16) | $0,46 \pm 0,02 \text{ Gy}^{-1}$ | | 0,97 |

Tabelle 7: Regressionsergebnisse der hypofraktionierten Daten.

4.2.3 Regressionsanalyse des Gesamtdatensatzes

Für die Abschätzung des α/β -Verhältnisses für den gesamten Dosisbereich erfolgt die Auswertung aller 16 klinischen Endpunkte in einem gemeinsamen Datenpool. Die Regressionsanalyse für den Gesamtdatensatz erfolgte in Anlehnung an die vorherigen Kapitel sowohl für die linear-quadratischen wie auch für die linearen Regressionsansätze. Für die direkte Anpassung von Gleichung (17) bzw. (18) an die klinischen Daten konvergierte das Regressionsverfahren nicht, sodass sich hierfür keine Kenngrößen angeben lassen.

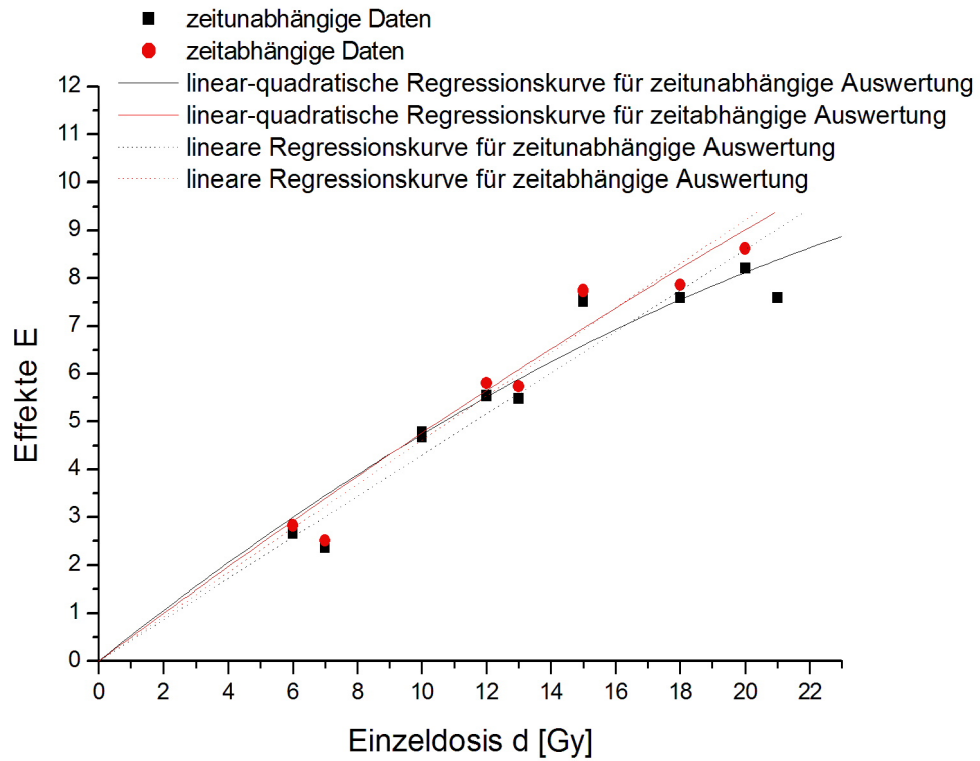


Abbildung 14: Dargestellt ist der strahlenbiologische Effekt E für die hypofraktionierte Bestrahlung entsprechend der zeitunabhängigen und zeitabhängigen Tumorkontrollmodellierung.

Die Ergebnisse der erfolgreichen Analysen sind in Tabelle 8 aufgelistet.

| Methodik | $\alpha, \bar{\alpha}$ | β | R^2 | α/β |
|-------------------|-----------------------------------|------------------------------------|-------|---------------------------|
| Gl. (11) | $0,267 \pm 0,007 \text{ Gy}^{-1}$ | $0,028 \pm 0,002 \text{ Gy}^{-2}$ | 0,4 | $9,5 \pm 0,9 \text{ Gy}$ |
| Gl. (12) | $0,352 \pm 0,009 \text{ Gy}^{-1}$ | $0,021 \pm 0,003 \text{ Gy}^{-2}$ | 0,3 | $16,7 \pm 2,8 \text{ Gy}$ |
| Gl. (13) und (15) | $0,54 \pm 0,05 \text{ Gy}^{-1}$ | $-0,006 \pm 0,003 \text{ Gy}^{-2}$ | 0,97 | |
| Gl. (14) und (15) | $0,55 \pm 0,05 \text{ Gy}^{-1}$ | $-0,005 \pm 0,003 \text{ Gy}^{-2}$ | 0,98 | |
| Gl. (13) und (16) | $0,43 \pm 0,01 \text{ Gy}^{-1}$ | | 0,98 | |
| Gl. (14) und (16) | $0,46 \pm 0,01 \text{ Gy}^{-1}$ | | 0,99 | |

Tabelle 8: Ergebnisse der Regressionsanalyse für den Gesamtdatensatz aller klinischen Daten. Die Regressionsanalysen basieren auf der Annahme der linear-quadratischen oder der linearen Abhängigkeit.

Aus Tabelle 8 wird deutlich, dass für die Anpassung von Gleichung (13) und (14) wie im vorhergehenden Kapitel negative Werte für die Kenngröße β folgen und das angewandte Tumorkontrollmodell von der linear-quadratischen Abhängigkeit in die lineare

Abhängigkeit übergeht, also $\beta \approx 0 \text{ Gy}^{-2}$ approximiert werden kann. Die Berechnung eines α/β -Verhältnisses ist hierbei nicht möglich.

Die lokale Tumorkontrolle in Abhängigkeit der isoeffektiven Äquivalenzdosis $EQD_{2\text{Gy}}$ ist in Abbildung 15 dargestellt. Die Abhängigkeit des strahlenbiologischen Effektes E von der Einzeldosis d zeigt Abbildung 16.

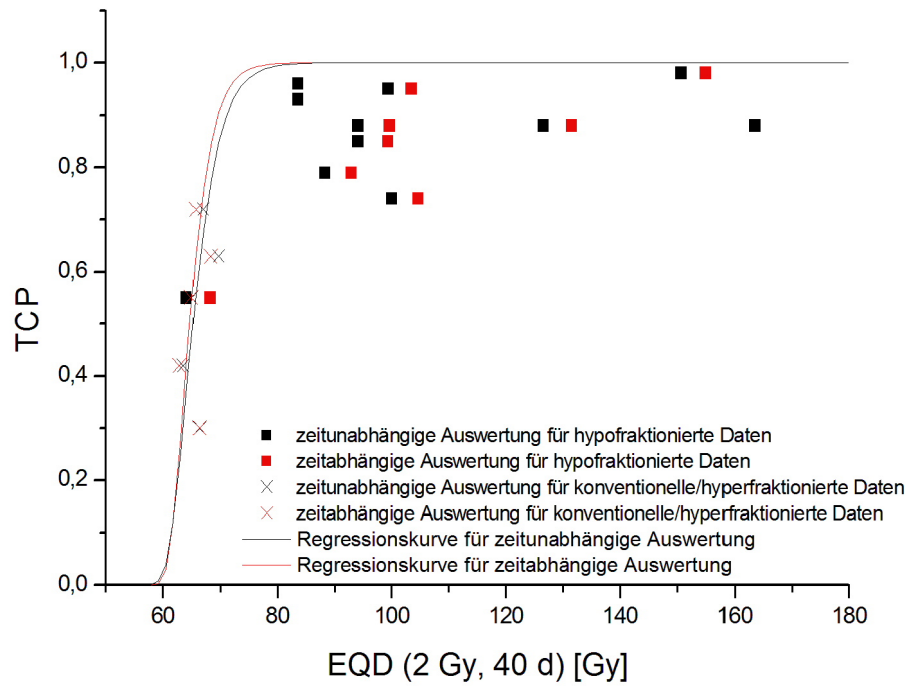


Abbildung 15: Dargestellt ist die Tumorkontrollwahrscheinlichkeit TCP für die isoeffektive Äquivalenzdosis $EQD_{2\text{Gy}}$ und die Regressionskurve für die zeitunabhängige und zeitabhängige Analyse.

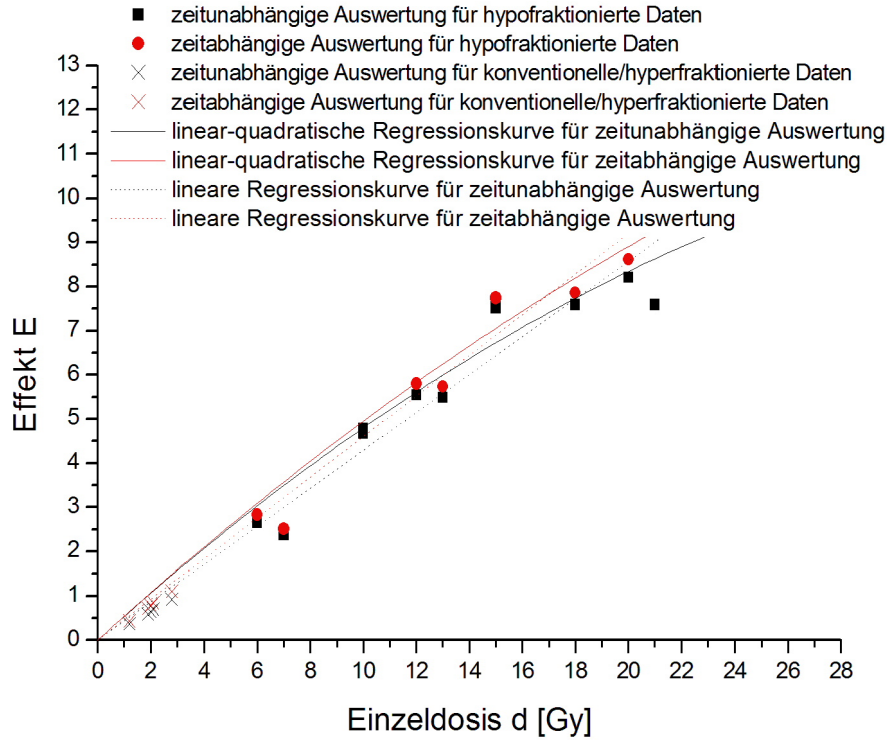


Abbildung 16: Dargestellt sind die klinischen Endpunkte als strahlenbiologischer Effekt E in Abhängigkeit der Einzeldosis d für die zeitabhängige und zeitunabhängige Auswertung sowie die ermittelten Regressionskurven.

4.2.4 Berechnung der Schwellendosis d_t

Die Schwellendosis d_t definiert den Übergang des linear-quadratischen Modells in ein nicht-linear-quadratisches Modell oder, wie sich aus den bisherigen Ergebnissen lesen lässt, in ein lineares Modell (s. Kap. 2.3.4 und 4.2.2). Dabei lassen die Regressionskurven in Abbildung 17 die Diskrepanz zwischen linear-quadratischer Abhängigkeit für kleinere Einzeldosen (hyper- und normofraktionierte Bestrahlung) gegenüber höheren Einzeldosen (hypofraktionierter Bestrahlung) deutlich werden.

Aus den bisherigen Ergebnissen wird deutlich, dass eine befriedigende Beschreibung der Daten mit dem LQ-Modell nur für die konventionellen Fraktionierungsschemata gelingt. Für höhere Einzeldosen wird die Vorhersagekraft und Beschreibung durch das LQ-Modell zunehmend schlechter.

Die Berechnung der Schwellendosis d_t gelingt durch den direkten Vergleich der linear-quadratischen und linearen Regressionen. Dabei kann die Schwellendosis für die zeitunabhängige Auswertung zu $d_t = 9,3 \pm 2,5 \text{ Gy}$ und für die zeitabhängige Auswertung zu

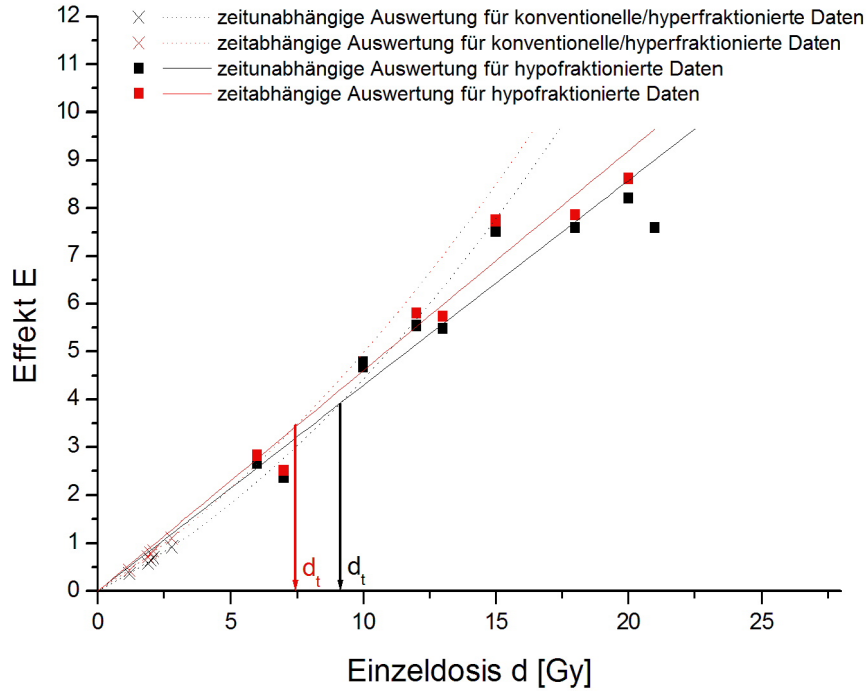


Abbildung 17: Dargestellt sind die Daten und Regressionskurven der hyper- und normofraktionierten sowie der hypofraktionierten Bestrahlung. Der Schnittpunkt beider Kurven markiert die Schwellendosis d_t zwischen linear-quadratischer und linearer Abhängigkeit jeweils für die zeitunabhängige (schwarz) und zeitabhängige (rot) Analyse.

$d_t = 7,3 \pm 3,1 \text{ Gy}$ entsprechend Gleichung (23) und (24) bestimmt werden.

4.2.5 Einfluss der zellbiologischen Annahmen auf das Regressionsergebnis

Die klinischen Kontrolldaten, die der Regressionsanalyse in Form des strahlenbiologischen Effektes E zugrunde liegen, ergeben sich aus den in Tabelle 2 und 3 dokumentierten klinischen Bestrahlungsparametern sowie den zellbiologischen Annahmen bzgl. der Tumorzellverdopplungszeit t_d und der Tumorzellzahl N_0 . Gleichung (14) verdeutlicht, dass der strahlenbiologische Effekt E ebenso abhängig von den strahlenbiologischen Annahmen t_d und N_0 ist, wie von der klinischen Tumorkontrollwahrscheinlichkeit TCP und den Fraktionierungsgrößen n und t . Auch die direkte Anpassung von Gleichung (12) an die klinischen Daten ist abhängig von den Randbedingungen t_d und N_0 .

Um den Einfluss dieser strahlenbiologischen Annahmen auf die Regressionsergebnisse zu untersuchen, wurde eine Variationsanalyse durchgeführt.

Einfluss der Tumorzellverdopplungszeit t_d auf die Regressionsergebnisse:

Für die Untersuchung der Abhängigkeit des ermittelten α/β -Verhältnisses von der Tumorzellverdopplungszeit t_d wurde diese im Intervall von $3 < t_d < 100$ d variiert. Der strahlenbiologische Effekt E ließ sich entsprechend Gleichung (14) jeweils für die einzelnen klinischen Kontrolldaten und die variierten Tumorzellverdopplungszeiten t_d neu berechnen. Die Regressionsanalyse durch Anpassung von Gleichung (15) an diese variierten Daten ergibt das α/β -Verhältnis in Abhängigkeit der Tumorzellverdopplungszeit t_d .

Analog erfolgte die Regressionanalyse durch Direktanpassung von Gleichung (12) an die klinischen Daten unter Variation der Tumorzellverdopplungszeit t_d .

Die Ergebnisse der Regressionsanalyse für beide Methoden sind in Form des α/β -Verhältnisses für die normo- und hyperfraktionierten Daten in Abbildung 18 dargestellt.

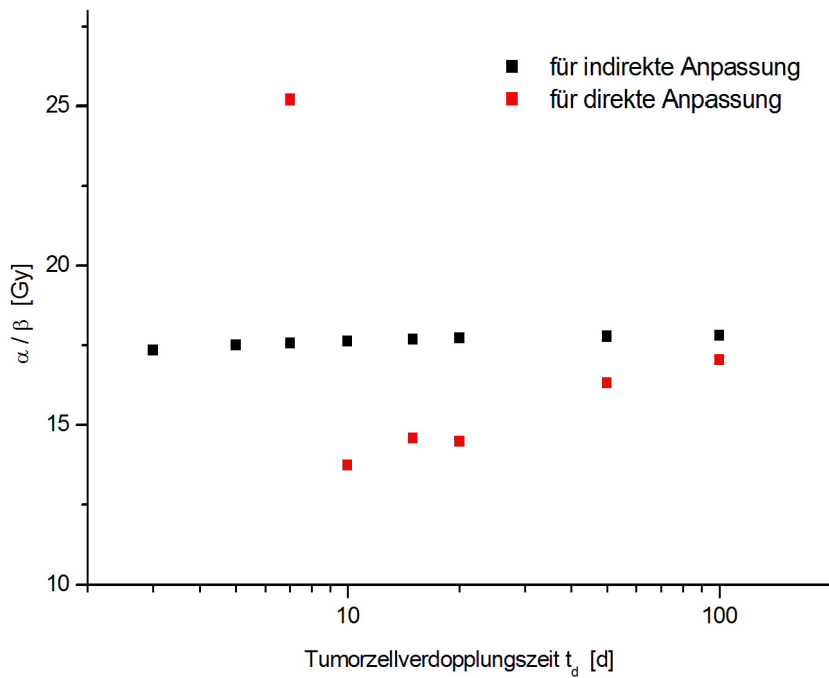


Abbildung 18: Aus der Variation der Tumorzellverdopplungszeit t_d wird deutlich, dass vor allem durch die direkte Anpassung von Gleichung (12) an die Daten ein veränderliches α/β -Verhältnis besteht.

Aus den ermittelten α/β -Verhältnissen wird deutlich, dass die Auswertung der klinischen Daten über den strahlenbiologischen Effekt E entsprechend Gleichung (14) und anschließender Regressionsanalyse unempfindlich gegenüber der Variation der Tumorzellverdopplungszeit

t_d ist. Dagegen zeigt sich für die Direktanpassung des Tumorkontrollmodells entsprechend Gleichung (12) an die klinischen Daten insbesondere für kleine Tumorzellverdopplungszeiten eine relative hohe Empfindlichkeit der Regressionsanalyse und des korrespondierenden α/β -Verhältnisses gegenüber der Variation von t_d . Das ermittelte α/β -Verhältnis für $t_d = 3 d$ und $t_d = 5 d$ konnte in der gewählten Skalierung von Abbildung 18 nicht mehr dargestellt werden. Für große Tumorzellverdopplungszeiten t_d wird die Empfindlichkeit gegenüber Variationen von t_d geringer und die ermittelten α/β -Verhältnisse nähern sich für beide Auswertemethoden einander an.

Das Bestreben, die Tumorzellverdopplungszeit t_d als freien Regressionsparameter zu behandeln, führt dabei zu unrealistischen Ergebnissen, die nur unter mathematischen Gesichtspunkten die klinischen Daten besser beschreiben.

Einfluss der Anzahl klonaler Tumorzellen N_0 auf die Regressionsergebnisse:

In Analogie zum vorherigen Abschnitt wurde die Abhängigkeit der Regressionsergebnisse von der angenommenen klonalen Tumorzellzahl N_0 untersucht. Das Ergebnis der Regressionsanalyse in Form der ermittelten α/β -Verhältnisse ist in Abbildung 19 dargestellt.

Daraus wird deutlich, dass mögliche Annahmefehler im Bereich großer Tumorzellzahlen N_0 einen geringeren Einfluss haben, als das im Bereich niedrigerer Tumorzellzahlen der Fall ist. Trotz der hier ebenfalls weit gefassten Variation der möglichen klonalen Tumorzellzahlen von $10^5 < N_0 < 10^{11}$, findet die Änderung der α/β -Verhältnisse in einem verhältnismäßig engen Bereich von $16 < \alpha/\beta < 30 Gy$ statt. Die Abhängigkeit des α/β -Verhältnisses von der Variation der Tumorzellzahl N_0 verhält sich für beide Auswertemethoden, also die direkte Anpassung über Gleichung (12) bzw. die indirekte Anpassung über Gleichung (14), gleich. Die Annahme der Tumorzellzahl als freien Regressionsparameter ist analog zur Tumorzellverdopplungszeit nicht zielführend.

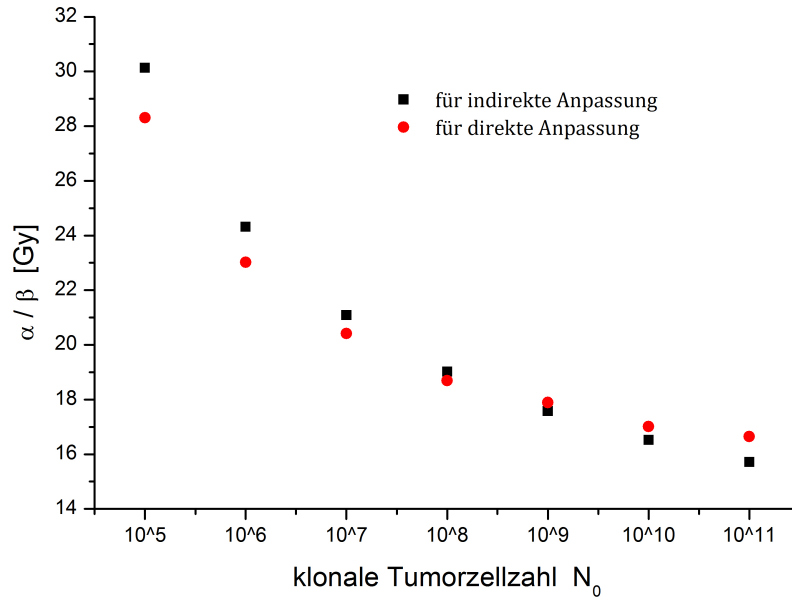


Abbildung 19: Die Variation der klonalen Tumorzellzahl N_0 zeigt im Bereich geringer Tumorzellzahlen $N_0 < 10^6$ einen Einfluss auf das α/β -Verhältnis.

4.2.6 Zusammenfassung der Ergebnisse der Regressionsanalyse

Für die klinisch begründete RBW-Berechnung zur Anwendung der Kohlenstoffionenbestrahlung sind die drei strahlenbiologischen Kenngrößen α , β und d_t notwendig. Diese konnten durch die hier vorgestellten Methoden und die durchgeführte selektive Literaturrecherche abgeschätzt werden. Es kamen zwei Methoden zum Einsatz, die beide im Rahmen der Fehlerintervalle übereinstimmende Ergebnisse lieferten. Für die zusammenfassende Darstellung erfolgte die Mittelung der errechneten Größen. Für die zeitunabhängige Auswertung ließ sich ein α/β -Verhältnis von $\alpha/\beta = 18,4 \pm 11,5 \text{ Gy}$ bestimmen. Für die zeitabhängige Auswertung konnte $\alpha/\beta = 23,6 \pm 21,7 \text{ Gy}$ ermittelt werden.

Die ermittelte Schwellendosis von $d_t = 9,3 \pm 2,5 \text{ Gy}$ für die zeitunabhängige Auswertung bzw. von $d_t = 7,3 \pm 3,1 \text{ Gy}$ für die zeitabhängige Auswertung konnte über die vorgestellte Methodik erfolgreich aus den klinischen Daten bestimmt werden.

Der Einfluss möglicherweise fehlerbehafteter Annahmen, wie der Tumorzellverdopplungszeit t_d und der Tumorzellzahl N_0 wurde untersucht. Diese Variationsanalyse zeigt insbesondere für die Variation der Tumorzellverdopplungszeit t_d bei Anwendung der direkten Anpassung von Gleichung (12) an die klinischen Daten für kleine Tumorzellverdopplungszeiten eine sehr große Fehleranfälligkeit.

4.3 Bestimmung der Relativen Biologischen Wirksamkeit (RBW) für Kohlen-stoffionen

Die Berechnung der RBW konnte für die Eingangsparameter entsprechend Tabelle 1 erfolgreich durchgeführt werden. Die RBW wird dabei zunächst als RBW in Abhängigkeit der Partikelenergie ausgegeben. Um diese Ergebnisse in Abhängigkeit vom LET zu bringen, erfolgte die Transformation der Partikelenergie in den korrespondierenden LET entsprechend Kapitel 3.7.

Abbildung 20 zeigt die berechnete RBW in Abhängigkeit des LET für die einzeln variierten Eingangsparameter α , β und α/β sowie d_t und r_n .

Zunächst wird deutlich, dass die RBW mit wachsendem LET steigt, ein Maximum bildet, und dann wieder abfällt. Die Ergebnisse stimmen mit den zellbiologischen Erkenntnissen überein (s. Abb. 4).

Aus Abbildung 20 geht weiter hervor, dass für alle variierten Einzelparameter eine spezifische Abhängigkeit der RBW besteht. Diese ist besonders stark für die strahlenbiologische Kenngröße α ausgeprägt (s. Abb. 20 A). Die größten Änderungen ergeben sich hierbei für die Variation kleiner α -Werte, während die Variation größerer α -Werte die RBW kaum beeinflusst.

Für die Kenngröße β besteht ebenso eine Abhängigkeit. Die Empfindlichkeit der RBW gegenüber Änderungen von β ist für den untersuchten Variationsbereich gleich (s. Abb. 20 B). Werden verschiedene α - und β -Werte, die jeweils immer das gleiche α/β -Verhältnis bilden, für die Berechnung der RBW genutzt, ergeben sich keine Änderungen der RBW (s. Abb. 20 C). Die RBW ist also für ein gegebenes α/β -Verhältnis unabhängig von den zugrundeliegenden α - und β -Werten.

Die Abhängigkeit der RBW von der Schwellendosis d_t ist ebenfalls stark ausgeprägt und unterstreicht die möglichst genaue Eingrenzung dieser Größe (s. Abb. 20 D). Die Empfindlichkeit gegenüber Änderungen der Schwellendosis d_t , ist für den gesamten Variationsbereich gleich.

Auch für den Zellkern-Radius r_n zeigt sich eine Abhängigkeit der berechneten RBW (s. Abb. 20 E). Diese ist gegenüber den anderen Eingangsparametern gering ausgeprägt und nur für hohe LET-Werte vorhanden.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung können bei der Beurteilung möglicher Fehlerintervalle der strahlenbiologischen Kenngrößen und deren Einfluss auf die Berechnung der RBW genutzt werden. Es wird deutlich, dass neben den strahlenbiologischen Kenngrößen α und β auch die Schwellendosis d_t einen deutlichen Einfluss auf die Berechnung der RBW zeigt. Zusätzlich geht aus den Daten hervor, dass die alleinige Kenntnis eines α/β -Verhältnisses

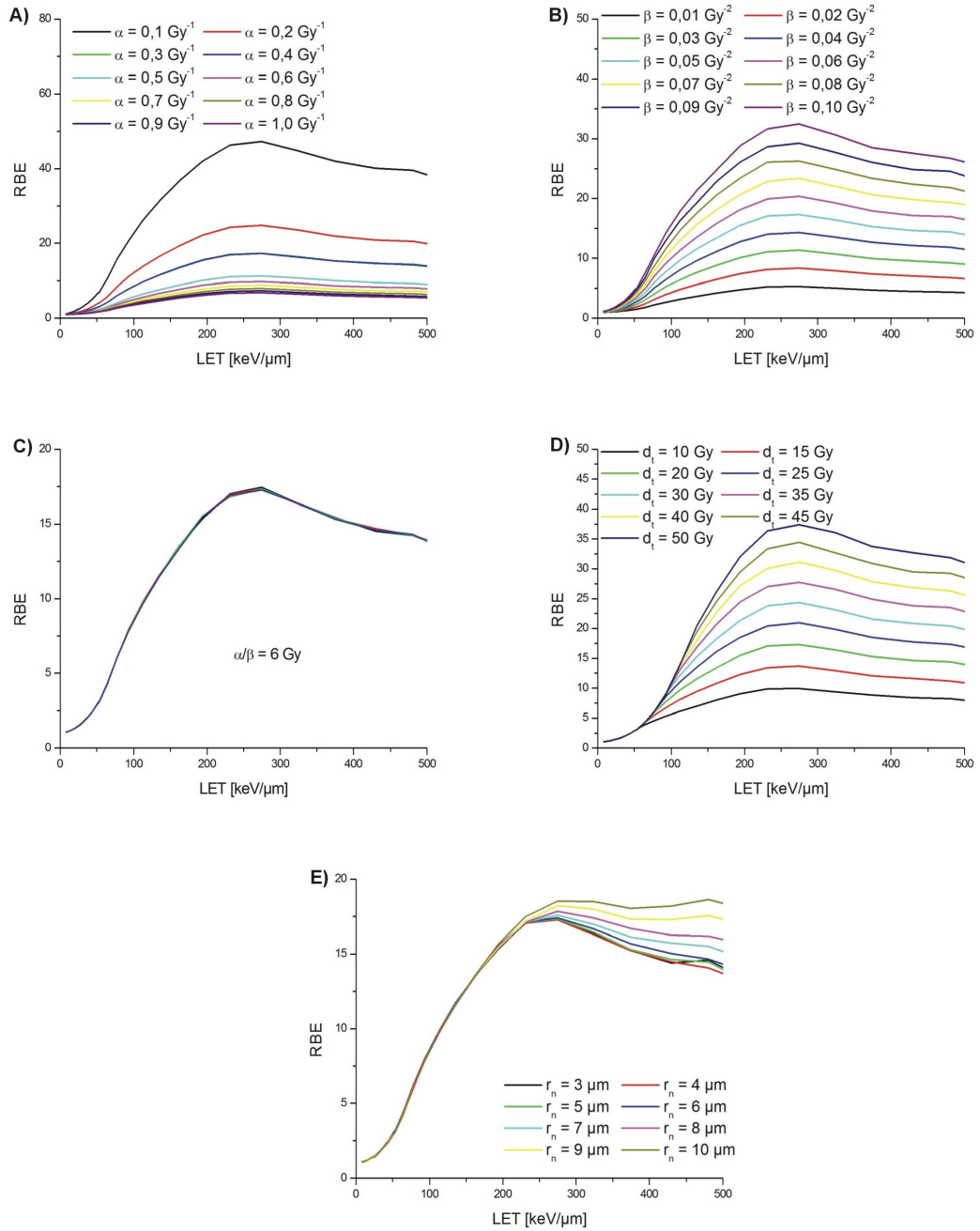


Abbildung 20: In den Teilabbildungen dargestellt ist die Relative Biologische Wirksamkeit (RBW) als Kurven-Schar parametrisiert für die verschiedenen Eingangsparameter in Abhängigkeit des LET: **A)** α , **B)** β , **C)** α/β , **D)** d_t und **E)** r_n .

für die Berechnung der RBW genügt, sich die beiden Kenngrößen α und β also in einer Größe α/β zusammenfassen lassen.

Die berechnete RBW-Abhängigkeit bildet die Grundlage für die biologisch optimierte Bestrahlungsplanung. Die erhobenen Daten wurden als CD-ROM dieser Arbeit beigelegt.

5 Diskussion

Für die klinisch begründete Abschätzung der Radiosensibilität des NSCLC wurden in einer selektiven Literaturrecherche zunächst klinische Studien detektiert, die durch ihr alleiniges strahlentherapeutisches Behandlungskonzept und die dokumentierte lokale Kontrollrate einen Rückschluss auf die Radiosensibilität ermöglichen. Die methodische Vorgehensweise wurde dabei bereits zuvor für verschiedene Tumorentitäten in ähnlicher Weise erfolgreich angewendet [58, 82, 89]. In der primären Literaturrecherche konnten für die beschriebenen Einschlusskriterien (s. Kap. 3.2) 71 klinische Studien identifiziert werden. Für die Anwendung des beschriebenen mathematischen Tumorkontrollmodells (s. Kap. 2.3.3) waren weitere Kriterien zu erfüllen, die die Anzahl auswertbarer Studien deutlich reduzierte. Insgesamt konnten 14 klinische Studien mit 16 klinischen Endpunkten, welche die lokale Tumorkontrolle betreffen, eingeschlossen werden. Die Anwendung des Tumorkontrollmodells auf die eingeschlossenen Primärdaten zeigte dabei eine deutliche Dosis-Wirkungs-Beziehung, die eine Abschätzung der Radiosensibilität des NSCLC für die zugrunde liegenden klinischen Daten rechtfertigt. Die Interpretation der abgeschätzten Radiosensibilität muss jedoch vor dem Hintergrund der weit gefassten Einschlusskriterien und dem daraus resultierenden teils inhomogenen Studienkollektiv gewertet werden.

Da die primäre Therapie des NSCLC im Stadium I die chirurgische Resektion darstellt [81, 62], unterscheiden sich die hier betrachteten Patientenkollektive vor allem durch ihre Komorbiditäten oder ablehnende Haltung gegenüber der Operation von der durchschnittlichen Patientengruppe in diesem Tumorstadium. Dabei stellen die OP-limitierenden Komorbiditäten einen signifikanten Prognosefaktor hinsichtlich des Gesamtüberlebens dar, wurden jedoch für die lokale Kontrolle nach einer Strahlentherapie als nicht signifikant eingestuft [84, 20, 21, 70]. Für die Abschätzung der Radiosensibilität, die mit der lokalen Tumorkontrolle korreliert, lassen sich die hier eingeschlossenen Daten daher unabhängig von den OP-limitierenden Komorbiditäten anwenden.

Die eingeschlossenen klinischen Studien dokumentieren verschiedene strahlentherapeutische Behandlungsmethoden und Bestrahlungstechniken, die in den betrachteten Zeiträumen eine enorme technische Weiterentwicklung erfahren haben. Dabei konnte durch die Entwicklung der dreidimensionalen, dichteadaptierten CT-Planung eine deutlich höhere Konformalität hinsichtlich der Dosisabdeckung im Tumorgewebe erreicht werden. Der Gewinn an Präzision in der Dosisapplikation ist mit einem signifikanten Anstieg der lokalen Kontrollraten verbunden [12, 14]. Für die hier eingeschlossenen klinischen Studien sind verschiedene Bestrahlungstechniken dokumentiert. Für diese ist trotz identischer Dosiskonzepte von einer unterschiedlichen lokalen Kontrollrate auszugehen, sodass die hier ermittelte Radio-

sensibilität keiner einzelnen Bestrahlungstechnik zuzuordnen, sondern als Mittelwert über alle zur Anwendung gekommenen Techniken zu werten ist. Eine mögliche Fehlerquelle der hier abgeschätzten Daten ergibt sich auch aus der Einbindung älterer Studien, die für ein spezifisches Fraktionierungskonzept möglicherweise eine schlechtere lokale Tumorkontrolle feststellen als es für die Nutzung moderner hochkonformaler Bestrahlungstechniken der Fall wäre.

Eine besondere Rolle nimmt die diagnostische Sicherheit ein, auf deren Grundlage die Tumorausdehnung festgelegt wird und die Zielvolumendefinition basiert. Durch technische Weiterentwicklung und die Anwendung moderner Standards wie der Computertomographie und der Positronen-Emissions-Tomographie konnte die Spezifität und Sensitivität hinsichtlich der Tumorausdehnung des Bronchialkarzinoms deutlich gesteigert werden [56, 88, 53]. Die konsekutive strahlentherapeutische Sicherheit in der Zielvolumendefinition korreliert dabei mit einem Zuwachs an lokaler Kontrolle und dem Gesamtüberleben betroffener Patienten bei gleichzeitiger Schonung des Normalgewebes. In Übertragung auf die hier eingeschlossenen Studien, denen verschiedene diagnostische Standards zugrunde liegen, muss die damit beschriebene lokale Kontrollrate auch im Kontext der präradiationem erfolgten bildgebenden Verfahren bewertet werden. Insbesondere in der Gruppe der normo- und hyperfraktionierten Studien reichen die Patientendaten bis in das Jahr 1976 zurück. Die damals zur Verfügung stehenden diagnostischen Möglichkeiten sind nur bedingt mit den heutigen Standards zu vergleichen. Es ist daher von einem geringen systematischen Fehler in der Abschätzung der Radiosensibilität für diese älteren Kontrolldaten auszugehen. Der Beitrag zum Fehlerintervall der ermittelten α - und β -Werte ist jedoch insgesamt als gering einzustufen.

Die eingeschlossenen Studien betreffen die lokal begrenzten Bronchialkarzinome im Tumorstadium T1 und T2, die durch ihre Größenausdehnung klar definiert sind. Eine Subgruppenanalyse hinsichtlich des Tumorstadiums und der lokalen Kontrolle wurde in den meisten hier eingeschlossenen Studien nicht dokumentiert. Eine Differenzierung hinsichtlich der Radiosensibilität und des Tumorstadiums war daher nicht möglich. Der Zusammenhang zwischen dem Tumorstadium bzw. der Tumorgroße und der lokalen Kontrollrate wird jedoch als erheblich eingeschätzt [10, 16], sodass die ermittelten strahlenbiologischen Kenngrößen als ein Mittelwert für alle Tumorgroßen im Stadium I zu verstehen sind. Weiter ist davon auszugehen, dass die Radiosensibilität als zellbiologische Eigenschaft unabhängig von der Tumorgroße besteht. Dennoch kann eine Übertragung der abgeschätzten Radiosensibilität auf höhere Tumorstadien als Stadium I nicht postuliert werden, da die absolute Tumorzellzahl N_0 mit in die Berechnung einging. Eine möglichst präzise Modellierung der Tumorkontrollwahrscheinlichkeit schließt also die Berücksichtigung des Tumorumfanges

bzw. die stadienabhängige Anzahl bestrahlter klonaler Tumorzellen mit ein, wie es in dieser Arbeit verfolgt wurde. Die Grundannahme von $N_0 = 10^9$ klonalen Tumorzellen steht in Einklang mit den bereits publizierten Untersuchungen zur Tumorkontrollmodellierung [69, 77], ist jedoch nur eine Annahme.

Alternativ wird das Konzept der Tumorzelldichte verfolgt, welches auf der Annahme einer homogenen Tumorzellverteilung im Tumolvolumen basiert. Ist das Tumolvolumen zusätzlich bekannt, lässt sich so die wahre Tumorzellzahl abschätzen und in das Tumorkontrollmodell einpflegen [61]. Da die Auswertung klinischer Kontrolldaten jedoch auf großen Patientenkohorten beruht, kann nicht von einem identischen Tumolvolumen bzw. einer gleichen Tumorzelldichte ausgegangen werden. Eine entsprechende prätherapeutische histologische bzw. radiologische Aufarbeitung und entsprechende Dokumentation für die betreffenden Patientenkollektive wäre hierfür erforderlich. Dies wird üblicherweise nicht durchgeführt, sodass in dieser Arbeit von einer konstanten klonalen Tumorzellzahl ausgegangen wurde. Der Einfluss möglicher Schwankungen und Fehlannahmen bzgl. der Tumorzellzahl wurde untersucht (s. Kap. 4.2.5). Dabei wurde deutlich, dass sich selbst für die Änderung bzw. Fehleinschätzung um eine ganze Größenordnung ein verhältnismäßig geringer Einfluss auf das α/β -Verhältnis zeigt. Um alternativ die Tumorzellzahl als Regressionsparameter aus den klinischen Kontrolldaten sicher abzuschätzen, wäre eine deutlich höhere Anzahl auswertbarer Studien erforderlich, die gegenwärtig noch nicht vorliegt.

Eine weitere Grundannahme in der Auswertung der klinischen Daten betraf die Tumorzellverdopplungszeit, die mit $t_d = 7\text{ d}$ angenommen wurde. Für zahlreiche Tumorentitäten werden ähnliche und auch deutlich größere Tumorzellverdopplungszeiten in der Literatur postuliert [8, 32, 33]. Die Auswertung der klinischen Daten erfolgte unter der Annahme von $t_d = 7\text{ d}$ auch im Sinne einer unteren Abschätzung, denn wie aus Abbildung 18 hervorgeht, zeigen Änderungen im Bereich größerer Tumorzellverdopplungszeiten t_d nur geringe Änderungen des ermittelten α/β -Verhältnisses.

Die ebenfalls häufig vorgeschlagene Berücksichtigung der Zellreparatur nach Strahlenapplikation im Sinne eines subletalen Strahlenschadens kann zusätzlich durch einen weiteren Term berücksichtigt werden. In der Literatur wurde dieser Aspekt unter dem Begriff des *incomplete-repair models* geprägt [93]. Die rein mathematische Interpretation dieser zusätzlichen Abhängigkeit ist dabei der Proliferationskomponente des hier entwickelten Tumorkontrollmodells äquivalent und wirkt dem linear-quadratischen Anteil entgegen. Insgesamt spielt das *incomplete-repair model* eine nur untergeordnete Rolle und wurde bisher nur für die in-vitro-Situation sicher nachgewiesen [93]. Für die hier angestrebte Auswertung und Interpretation von klinischen Kontrolldaten findet es daher keine Berücksichtigung.

Bei der Interpretation des α/β -Verhältnisses wird im Wesentlichen in große und kleine

α/β -Quotienten unterschieden. Gewebe mit kleinen α/β -Werten sind dabei durch eine verzögerte oder späte Strahlenreaktion gekennzeichnet, während große α/β -Werte frühe Gewebsreaktionen repräsentieren. Typischerweise liegen α/β -Verhältnisse für spät reagierendes Gewebe um $\alpha/\beta = 2 - 4 \text{ Gy}$, während früh reagierendes Gewebe durch Werte von etwa $\alpha/\beta = 10 \text{ Gy}$ gekennzeichnet ist. Diese Einordnung der Strahlensensibilität wurde in zahlreichen Einzelstudien für verschiedene Tumor- und Normalgewebe in den letzten Jahrzehnten untersucht und in Übersichtsarbeiten zusammengestellt [47, 7].

In der hier vorgestellten Arbeit wurden zwei Methoden zur Auswertung der klinischen Daten und Abschätzung der Radiosensibilität in Form des α/β -Verhältnisses verwendet. Für die Direktanpassung von Gleichung (11) für die zeitunabhängige Analyse und Gleichung (12) für die zeitabhängige Analyse konnten die klinischen Daten in Form der lokalen Kontrolle und des Fraktionierungskonzeptes direkt in die Regressionsanalyse eingebracht werden. Für die Analyse des strahlenbiologischen Effektes E wurden die lokalen Kontrolldaten zusammen mit den Fraktionierungsparametern n und t entsprechend Gleichung (13) und (14) in den strahlenbiologischen Effekt E transformiert und anschließend der Regressionsanalyse unterzogen.

Für die hyper- und normofraktionierte Bestrahlung lassen beide Methoden die Abschätzung der Radiosensibilität zu und zeigen ähnliche Regressionsergebnisse, was die Gleichwertigkeit beider Methoden für diesen Dosis- und Fraktionierungsbereich unterstreicht.

Für die Direktanpassung an die hypofraktionierten Daten ist nur die zeitunabhängige Analyse zielführend und liefert ein hohes α/β -Verhältnis. Dies ergibt sich aus dem sehr geringen Beitrag der quadratischen Komponente ($\beta \approx 0 \text{ Gy}$) und ist als Indiz für die Linearität der Dosis-Wirkungs-Beziehung für die hypofraktionierte Bestrahlung zu sehen. Auch die Auswertung über den strahlenbiologischen Effekt E führt zu ähnlichen Ergebnissen. Hier liefert die Regressionsanalyse für β negative Werte, die ebenfalls mit $\beta \approx 0 \text{ Gy}$ approximiert werden können und die Linearität der hypofraktionierten Dosis-Wirkungs-Beziehung belegen.

Das hier abgeschätzte α/β -Verhältnis mit $18,1 < \alpha/\beta < 26,0 \text{ Gy}$ (s. Kap. 4.2.1) für die normo- und hyperfraktionierte Bestrahlung für alle Auswertemethoden schließt im Rahmen der ermittelten Fehlerintervalle die üblichen Annahmen zur Radiosensibilität von $\alpha/\beta = 10 \text{ Gy}$ mit ein und bestätigt diese [35]. Die Ergebnisse der hier erhobenen Daten sprechen jedoch für ein etwas größeres α/β -Verhältnis, wobei das errechnete Fehlerintervall von $9,8 < \Delta(\alpha/\beta) < 25,9 \text{ Gy}$ diesbezüglich keine eindeutige Aussage zulässt.

Aus der Literatur sind nur wenige klinisch begründete Abschätzungen bekannt, die einen Vergleich mit den hier erhobenen Daten erlauben. Eine Übersichtsarbeit von Kanai et al. [43] begründet die Berechnung von α/β auf zwei klinische Studien mit sechs klinischen

Endpunkten zur lokalen Kontrolle. Die Analyse basiert auf der zellbiologisch begründeten Annahme eines α/β -Verhältnisses von $\alpha/\beta = 5,6 \text{ Gy}$ und schließt auch lymphogen metastasierte Patienten mit ein. Die Interpretation der lokalen Kontrolldaten und der Vergleich zu den hier erhobenen Daten ist daher kritisch zu sehen [43].

In der Übersichtsarbeit von Stuschke et al. [85] wird die normo- und hypofraktionierte Bestrahlung des NSCLC im Stadium I hinsichtlich der lokalen Tumorkontrolle analysiert und zur Abschätzung eines α/β -Verhältnisses genutzt. Dabei wird eine zeitunabhängige Regressionsanalyse benutzt und die Radiosensibilität zu $\alpha/\beta = 8,2 \pm 1,2 \text{ Gy}$ bestimmt [85]. Diese Ergebnisse sind vergleichbar zu den hier erhobenen Daten von $\alpha/\beta = 9,5 \pm 0,9 \text{ Gy}$ für die gemeinsame Auswertung von normo- und hypofraktionierter Bestrahlung für die zeitunabhängige Analyse entsprechend Gleichung (11) (s. Tab. 8). Diese Übereinstimmung bestätigt die hier erhobenen Daten und angewandte Methodik, obwohl die Auswertung auf unterschiedlichen Literaturdaten und verschiedenen Auswertemethoden basiert. So wurden in der Arbeit von Stuschke et al. weitere klinische Studien für die normofraktionierte Bestrahlung eingeschlossen, die nach den hier vorgestellten Einschlusskriterien (s. Kap. 3.2) nicht berücksichtigt werden konnten, da ein eindeutiger Rückschluss auf die Fraktionierungsparameter oder Angaben zur lokalen Kontrolle nicht möglich war. Für die Analyse der Daten wurde bei Stuschke et al. zunächst die Biologische Äquivalenzdosis BED bestimmt und nicht die isoeffektive 2 Gy-Äquivalenzdosis $EQD_{2\text{Gy}}$, wobei der Einfluss der unterschiedlichen Auswertemethoden als gering einzustufen ist.

Hinsichtlich der hypofraktionierten Bestrahlung sind zwei Arbeiten bekannt, die einen Vergleich mit den hier erhobenen Daten zulassen. So wird in der Arbeit von Guckenberger et al. die Anwendbarkeit des LQ-Modells auf die hypofraktionierte Bestrahlung und die Möglichkeit zur Abschätzung der Schwellendosis d_t untersucht [29]. Dabei wurde bei der Datenerhebung explizit auf die Dokumentation der Dosisverschreibung geachtet, indem zwischen der verschriebenen isozentrischen Dosis und der PTV-umschließenden Dosis in der Auswertung unterschieden wurde. Diese Unterscheidung wurde in der hier vorliegenden Arbeit für die erhobenen hypofraktionierten Daten nicht vorgenommen, dass heißt, für die Auswertung der hypofraktionierten bzw. stereotaktisch geführten Strahlentherapie wurde die verordnete Dosis unabhängig von der zugrunde liegenden Dosisreferenz in das Tumorkontrollmodell eingepflegt (s. Kap. 4.2.2). Die Unterscheidung zwischen isozentrischer Dosis und PTV-umschließender Dosis für die Auswertung der Radiosensibilität, wie von Guckenberger et al. vorgeschlagen, erlaubt keinen Rückschluss auf die Dosisverteilung und -homogenität im Zielvolumen. Da insbesondere die Dosisinhomogenität im Zielvolumen verantwortlich ist für das Auftreten von Lokalrezidiven, muss für die Auswertung einer Dosis-Wirkungs-Beziehung letztlich die tatsächlich applizierte Dosis und deren Vertei-

lung im Zielvolumen berücksichtigt werden. Die Auswertung für die PTV-umschließende Isodosis bzw. Dosis im Isozentrum des Zielvolumens erlaubt zwar das Aufstellen einer Dosis-Wirkungs-Beziehung, lässt jedoch keine Fehlerbetrachtung hinsichtlich der Dosisinhomogenitäten im Zielvolumen zu und verfälscht daher die Abschätzung der tatsächlichen Radiosensibilität. Da in der hier vorliegenden Arbeit die Daten der hypofraktionierten, stereotaktisch geführten Strahlentherapie vor allem der Abschätzung einer Schwellendosis d_t dienen, lässt sich die Auswertung der verordneten Dosis unabhängig von der Dosisreferenz rechtfertigen.

In der Arbeit von Guckenberger et al. wurde das LQ-Modell in ähnlicher Weise in ein Tumorkontrollmodell eingefügt wie im vorliegenden Methodenteil dargestellt. Für die Auswertung wurden die klinisch erhobenen Fraktionierungsparameter jedoch zunächst unter der Annahme der Radiosensibilität von $\alpha/\beta = 10 \text{ Gy}$ in die Biologische Äquivalenzdosis $BED_{10\text{Gy}}$ transformiert und anschließend eine Regressionanalyse durchgeführt. Die Anpassung der Regressionskurve erfolgte dann über die beiden Regressionsparameter k und $TCD_{50\%}$. Dabei wird die $TCD_{50\%}$ als die notwendige Dosis definiert, die zur Tumorkontrollwahrscheinlichkeit von 50% führt. Für diese Größe ergab sich in der Auswertung bei Guckenberger et al. für alle durchgeführten Regressionsanalysen ein negativer Wert, sodass die dafür genutzte Methodik insgesamt kritisch zu werten und ein Vergleich mit den hier erhobenen Regressionsergebnissen nicht möglich ist.

Die zweite Arbeit, welche die hypofraktionierte Bestrahlung hinsichtlich der Radiosensibilität untersucht, wurde von Chi et al. vorgestellt [13]. Dabei wurden die in einer Metaanalyse erhobenen Daten für vorgegebene α/β -Verhältnisse untersucht. Es zeigte sich, dass sich die hypofraktionierten Daten durch die Wahl eines $\alpha/\beta > 10 \text{ Gy}$ besser im Rahmen des LQ-Modells beschreiben lassen als für $\alpha/\beta = 10 \text{ Gy}$. Eine konkrete Abschätzung des α/β -Verhältnisses erfolgte in der Arbeit jedoch nicht. Dennoch schließen die Autoren aus ihren Ergebnissen, dass sich für $\alpha/\beta > 20 \text{ Gy}$ und konkret für $\alpha/\beta = 20 \text{ Gy}$, $\alpha/\beta = 30 \text{ Gy}$ und $\alpha/\beta = 50 \text{ Gy}$ die höchste Korrelation für die Dosis-Wirkungs-Beziehung ergibt. Dies deckt sich mit den Ergebnissen der hier vorgestellten Arbeit. So wurde für die alleinige Auswertung der hypofraktionierten Bestrahlungsdaten durch Direktanpassung von Gleichung (11) eine Radiosensibilität von $\alpha/\beta = 64,2 \pm 17,0 \text{ Gy}$ abgeschätzt.

Für die hypofraktionierte Bestrahlung konnte bereits in verschiedenen in-vitro-Analysen gezeigt werden, dass unter hohen Einzeldosen das LQ-Modell versagt [2, 68, 30, 15] und um weitere Komponenten ergänzt werden muss, um die Radiosensibilität richtig zu beschreiben. Auch für die klinische Situation der hypofraktionierten Bestrahlung des NSCLC wurde gezeigt, dass die Vorhersagen des LQ-Modells sich diskrepant zur klinischen Tumorkontrolle verhalten [100]. Die in der vorliegenden Arbeit erhobene Dosis-Wirkungs-Beziehung für

die hypofraktionierte Bestrahlung bestätigt die Diskrepanz des LQ-Modells, zeigt jedoch auch eine starke Korrelation zwischen Tumorkontrolle und Einzeldosis. Ein Standard, der zur Modellierung der klinischen Ergebnisse herangezogen werden könnte, wurde bisher nicht etabliert. Ergänzend sei bemerkt, dass in der klinischen Praxis das LQ-Modell trotz der bekannten Diskrepanz [85] insbesondere für die Anwendung hoher Einzeldosen in Form der Biologischen-Äquivalenz-Dosis (BED) zum Einsatz kommt, um verschiedene Hypofraktionierungsschemata zu vergleichen. Für die hier angestrebte Abschätzung der Radiosensibilität des NSCLC - auch für die hypofraktionierte Bestrahlung - wurde zusätzlich eine lineare Abhängigkeit $E = (0,43 \pm 0,02) \text{ Gy}^{-1} \cdot d$ für die zeitunabhängige Auswertung und $E = (0,46 \pm 0,02) \text{ Gy}^{-1} \cdot d$ für die zeitabhängige Auswertung mit einer starken Korrelation ($R^2 = 0,94$ bzw. $0,97$) gefunden (s. Tab. 7). Diese einfache lineare Funktionalität lässt sich auch auf die Gesamtheit der erhobenen Daten übertragen (s. Tab. 8) und beschreibt diese mit hoher Güte ($R^2 = 0,98$ bzw. $0,99$).

Mit Blick auf die bekannten in-vitro-Analysen wird für das hier ermittelte α/β -Verhältnis zusätzlich deutlich, dass es sich um einen Mittelwert über alle mit eingeschlossenen Zelllinien, also unterschiedliche histologische Subgruppen der betrachteten Patientenkohorten handeln muss. Die Ergebnisse der in-vitro-Bestrahlung zeigen, dass die Radiosensibilität für die untersuchten Zelllinien teils erheblich divergieren, selbst wenn sie sich der gleichen histologischen Subgruppe des NSCLC zuordnen lassen. Dies konnte sowohl für die Bestrahlung mit Photonen wie auch für die Bestrahlung mit Kohlenstoffionen bestätigt werden [87, 91]. Das muss bei der Einordnung der hier ermittelten Kenngrößen und der Anwendung im Sinne einer individualisierten Strahlentherapie mit berücksichtigt werden.

Das errechnete α/β -Verhältnis weist ein verhältnismäßig großes, aber nicht unübliches Fehlerintervall auf [58, 82]. Um das Fehlerintervall weiter zu reduzieren, wäre eine größere Anzahl auswertbarer Studiendaten erforderlich, die jedoch gegenwärtig nicht vorliegen.

Durch die hier vorgestellte klinisch begründete Abschätzung der strahlenbiologischen Kenngrößen α und β für die normo- und hyperfraktionierte Photonen-Bestrahlung ist es möglich, die Berechnung der RBW für Kohlenstoffionenbestrahlung auf eine klinische Basis zu stellen und deren Berechnung zu rechtfertigen.

Zusätzlich ist die Schwellendosis d_t als ein Eingangsparameter für das LEM erforderlich. Dieser Parameter konnte erfolgreich aus den klinischen Daten berechnet werden. Die hier erfolgte, klinisch begründete Einordnung mit $d_t = 9,3 \pm 2,5 \text{ Gy}$ für die zeitunabhängige Auswertung und $d_t = 7,3 \pm 3,1 \text{ Gy}$ für die zeitabhängige Auswertung fällt dabei geringer aus, als bisher aus in-vitro- und in-vivo-Untersuchungen [18, 29] geschlossen wurde, repräsentiert dabei jedoch einen Trend, der sich in der Literatur bereits abzeichnet [17].

Abschließend lässt sich schlussfolgern, dass sich die strahlenbiologischen Kenngrößen α ,

β und d_t durch die vorgestellten Methoden erfolgreich bestimmen lassen. Die ermittelte Radiosensibilität ist aufgrund der errechneten Fehlerintervalle und möglicher fehlerhafter Annahmen dabei als eine Abschätzung zu verstehen. Dennoch bietet diese Abschätzung gegenüber der möglicherweise präziseren in-vitro-Untersuchung den Vorteil, sich auf eine breite klinische Basis zu begründen. Dies rechtfertigt die Berechnung des RBW für die Anwendung der Kohlenstoffionenbestrahlung. Die Validierung dieser erhobenen Daten kann jedoch letztlich nur durch die Auswertung klinischer Tumorkontrolldaten nach Kohlenstoffionenbestrahlung erfolgen. Nur so ist eine Wertung bzw. Bestätigung des angewandten Tumorkontrollmodells möglich.

6 Zusammenfassung

Ziel: In der vorliegenden Arbeit erfolgt die klinisch begründete Abschätzung der strahlenbiologischen Kenngrößen α , β bzw. deren Verhältnis α/β sowie der Schwellendosis d_t des linear-quadratischen Modells für die Photonenbestrahlung des NSCLC und die darauf basierende Berechnung der Relativen Biologischen Wirksamkeit (RBW) für die Kohlestoffbestrahlung des NSCLC als Grundlage einer biologisch optimierten Bestrahlungsplanung.

Methodik: Es wurde ein mathematisches Tumorkontrollmodell erarbeitet, welches die Abschätzung der gesuchten Kenngrößen aus der lokalen Tumorkontrolle nach Photonenbestrahlung des NSCLC erlaubt. In dieses Modell gehen die Fraktionierungsparameter der Bestrahlung sowie die Angaben zur lokalen Tumorkontrolle des klinischen Patientenkollektives ein. Für die Erhebung der klinischen Daten wurde eine selektive Literaturrecherche durchgeführt. Die Abschätzung der Kenngrößen aus den klinischen Daten erfolgte durch Anwendung einer Regressionsanalyse. Diese wurde als zeitunabhängige Analyse sowie als zeitabhängige Analyse unter entsprechender Berücksichtigung der Bestrahlungsdauer durchgeführt. Die Auswertung erfolgte getrennt für die hyper- und normofraktionierte Bestrahlung sowie für die hypofraktionierte Bestrahlung.

Die Berechnung der RBW für die Kohlenstoffionenbestrahlung des NSCLC erfolgte unter Annahme des local-effect-models (LEM) basierend auf den zuvor erhobenen Kenngrößen α , β bzw. α/β und der Schwellendosis d_t für die Photonenbestrahlung des NSCLC.

Ergebnisse: Es konnten 16 klinische Patientenkollektive in die Auswertung eingeschlossen werden. Die erhobenen klinischen Daten zeigen eine deutliche Dosis-Wirkungs-Beziehung, welche die Anwendung des mathematischen Tumorkontrollmodells rechtfertigt. Für die Auswertung der hyper- und normofraktionierten Bestrahlungsdaten konnten die strahlenbiologischen Kenngrößen für die zeitunabhängige Analyse mit $\alpha/\beta = 18,4 \pm 11,5 \text{ Gy}$ und für die zeitabhängige Analyse mit $\alpha/\beta = 23,6 \pm 21,7 \text{ Gy}$ bestimmt werden. Für die lokale Kontrolle nach hypofraktionierter Bestrahlung konnte eine lineare Abhängigkeit der Dosis-Wirkungs-Beziehung festgestellt werden. Durch den Vergleich der hyper- und normofraktionierten Daten mit den hypofraktionierten Daten konnte die Schwellendosis zu $d_t = 9,3 \pm 2,5 \text{ Gy}$ für die zeitunabhängige Auswertung und $d_t = 7,3 \pm 3,1 \text{ Gy}$ für die zeitabhängige Auswertung errechnet werden.

Basierend auf diesen abgeschätzten Kenngrößen konnte eine klinisch begründete Berechnung der RBW durchgeführt werden.

Durch Variation der einzelnen Eingangsparameter des LEM wurde deren Einfluss auf die RBW charakterisiert.

Diskussion: Durch die vorgestellte Methodik ist die klinisch begründete Abschätzung der Radiosensibilität des NSCLC für die hyper- und normofraktionierte Photonenbestrahlung in Form des α/β -Verhältnisses möglich. Die erhobenen Kenngrößen stehen in Einklang mit der etablierten Annahme von $\alpha/\beta = 10 \text{ Gy}$ für die Photonenbestrahlung des NSCLC. Der Nachweis der linearen Dosis-Wirkungs-Beziehung für die hypofraktionierte Bestrahlung bestätigt die Grenzen des Tumorkontrollmodells und ließ sich mit der Schwellendosis konkret quantifizieren. Die Fehleranalyse identifizierte die geringe Anzahl auswertbarer klinischer Studien sowie die strahlenbiologischen Annahmen zur Tumorzellzahl und Wachstumskinetik der Tumorzellen als fehlerbehaftete einflussnehmende Größen.

Die ermittelte Relative Biologische Wirksamkeit ist konsistent gegenüber zellbiologischen Untersuchungen und konnte durch die Anwendung des LEM auf eine klinische Basis gestellt werden. Dabei zeigt die RBW eine spezifische Abhängigkeit gegenüber der angenommenen Modellparameter.

Conclusion

Objectives: This study estimates the radiobiological parameters α , β , the α/β value and the threshold dose d_t for photon radiotherapy of non small cell lung cancer (NSCLC). Based on these data the relative biological effectiveness (RBE) for carbon ion radiation was calculated.

Methods: A mathematical tumor control probability (TCP) model was established, that allows for the estimation of radiobiological parameters based on the local tumor control after radiotherapy with photons. This model includes fractionation schemes and clinical follow-up data on local tumor control. The clinical data was obtained by a selective literature review. The estimation of radiobiological parameters based on the clinical data was performed by regression analysis. The analysis was performed time-dependent and time-independent, considering overall treatment duration. Normo-, hyper-, and hypo-fractionation were analyzed separately. For the calculation of RBE for carbon ions the local-effect-model (LEM) was used, based on the radiobiological parameters α , β , the α/β ratio and the threshold dose d_t for the photon radiotherapy of NSCLC.

Results: 16 studies were available for analysis. The clinical data showed a clear dose-response relation, justifying the application of a mathematical TCP model. Evaluation of hyper- and normofractionated radiation revealed α/β values of $18,4 \pm 11,5$ Gy without consideration of treatment duration and $23,6 \pm 21,7$ Gy with inclusion of treatment duration. After hypofractionated irradiation a linear regression of the dose-response curve for local tumor control could be observed. By comparison of normo- and hyperfractionated data to hypofractionated data, a threshold dose d_t of $9,3 \pm 2,5$ Gy and $7,3 \pm 3,1$ Gy (without and with inclusion of treatment time) was calculated. Based on these pooled clinical parameters a calculation of RBE was performed. By varying input parameters of the LEM their influence on the obtained RBE was characterized.

Discussion: The presented method allows a clinical based α/β value calculation for the estimation of radiosensitivity in NSCLC treated with normo- or hyperfractionated photon radiotherapy. The obtained radiobiological parameters confirm propagated α/β values around 10 Gy for photon irradiation of NSCLC. The demonstration of a linear dose-response relation for hypofractionated radiotherapy endorsed the limitations of the TCP model and could be quantified by the calculation of the threshold dose d_t . Error estimation identified the low number of clinical studies and radiobiological assumptions of tumor cell numbers and growth kinetics as error-prone influencing factors. The determined RBE is consistent with radiobiological findings and could be translated for clinical application by the LEM. The by this means generated RBE showed a specific dependence on assumed modeling-parameters.

7 Anhang

Die in Abschnitt 4.1.1 und 4.1.2 aufgelisteten klinischen Kontrolldaten sind das Ergebnis einer selektiven Literaturrecherche. Je nach klinischer Fragestellung und Darstellungsform der eingeschlossenen Studienergebnisse wurden die Einzeldaten (s. Tabelle 2 und 3) in die für diese Arbeit erforderliche Formatierung gebracht. Eine dezidierte Auflistung der Einzelstudien mit den darin genannten klinischen Primärdaten sowie deren Interpretation und Anpassung ist im Folgenden dargestellt.

7.1 Auslegung klinischer Kontrolldaten nach normo- und hyperfraktionierter Bestrahlung

- [25] Gauden, S. et al.: The curative treatment by radiotherapy alone of stage I non-small cell carcinoma of the lung; *CHEST* 108 (1995) 1278 - 1282:

In dieser retrospektiven Studie wurden 347 Patienten mit einem diagnostizierten NSCLC im Stadium T1 (167) und T2N0M0 (180) eingeschlossen. Untersucht wurde das stadienabhängige Überleben und die lokale Kontrolle nach definitiver Strahlentherapie in kurativer Intention. Chirurgische Intervention oder Chemotherapie vor, während und nach erfolgter Strahlentherapie waren Ausschlusskriterien.

Die Bestrahlung erfolgte mit 4 MeV und 6 MeV Photonen in $n = 20$ Fraktionen bei einer Tumorgesamtdosis von $D = 50 \text{ Gy}$. Der Behandlungszeitraum betrug dabei $t = 28 \text{ d}$. Bestrahlt wurde der Primarius und das gesamte Mediastinum mit konventioneller Stehfeldtechnik.

Die Fünfjahres-Kontrolldaten wurden mit Hilfe des Kaplan-Meier-Formalismus für T1 mit $TCP(T1) = 28\%$ und für T2 mit $TCP(T2) = 18\%$ dokumentiert.

- [52] Krol, A. et al.: Local irradiation alone for peripheral Stage I lung cancer: Could we omit the elective regional nodal irradiation?; *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 34 (1996) 297 - 302:

Dokumentiert wurden die Kontrolldaten von 108 Patienten im Stadium T1 und T2N0M0. Die Behandlung umfasste die alleinige Bestrahlung des peripher gelegenen Primarius ohne Einschluss des Mediastinums. Im Studienverlauf erfolgte eine Umstellung des Fraktionierungskonzeptes. 69 Patienten erhielten eine gesplittete Behandlung mit zunächst $d = 2 \text{ Gy}$ Einzeldosis in $n = 10$ Fraktionen in 2 Wochen, gefolgt von einer dreiwöchigen Bestrahlungspause und erneute Bestrahlung analog zur ersten Serie. Weitere 39 Patienten erhielten eine kontinuierliche Bestrahlung in $n = 26$ Fraktionen mit der Einzeldosis von $d = 2,5 \text{ Gy}$. Die klinischen Angaben des Behandlungszeitraumes t , der applizierten Fraktionen n und der Einzeldosis d wurden dabei patientengewichtet gemittelt. Daher folgt für die Einzeldosis $d = \frac{69}{108} \cdot 3 \text{ Gy} + \frac{39}{108} \cdot 2,5 \text{ Gy} = 2,8 \text{ Gy}$, für die Fraktionen $n = \frac{69}{108} \cdot 20 + \frac{39}{108} \cdot 26 = 22,2$ und für den Gesamtbehandlungszeitraum $t = \frac{69}{108} \cdot 49 \text{ d} + \frac{39}{108} \cdot 26 \text{ d} = 40,1 \text{ d}$.

Die Dokumentation der Kontrolldaten (local relapse-free survival) erfolgte nach dem Kaplan-

Meier-Formalismus. Von 108 Patienten erreichten 50 den Status complete remission (47%), von denen wiederum 66% nach fünf Jahren lokal kontrolliert waren. Damit kann bezogen auf die gesamte Kohorte die lokale Kontrolle mit $TCP = 0,47 \cdot 0,66 = 30,1\%$ bestimmt werden.

- [40] Jeremic, B. et al.: Hyperfractionated radiotherapy alone for clinical stage I non-small cell lung cancer; Int. J. Radiat. Onco. Biol. Phys. 38 (1997) 521 - 525:**

Zur Untersuchung des Einflusses einer hyperfraktionierten Strahlentherapie wurden zwischen 1988 und 1993 insgesamt 49 Patienten täglich zweimal mit $d = 1,2 \text{ Gy}$ mit einem Zeitintervall von $4,5 - 6 \text{ h}$ bestrahlt. Die Behandlung erfolgte in $n = 58$ Fraktionen über $t = 29 \text{ d}$.

Die lokale Kontrolle (5-year local control) wurde nach Kaplan-Meier mit $TCP = 55\%$ angegeben.

- [83] Sibley, G. et al.: Radiotherapy alone for medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer: The duke experience; Int. J. Radiat. Onco. Biol. Phys. 40 (1998) 149 - 154:**

Die Studie zielte auf die Dokumentation der klinischen Erfahrung eines Zentrums nach definitiver Radiotherapie des medizinisch inoperablen NSCLC im Stadium I. Dabei wurden 141 Patienten zwischen 1980 und 1995 mit in die Studie eingeschlossen. Die Bestrahlung erfolgte nach Simulation am Linearbeschleuniger mit ($E \geq 4 \text{ MeV}$). 73% der Patienten erhielten eine prophylaktische Bestrahlung der Lymphknotenstation. Das Fraktionierungsschema beinhaltet ein Gesamtdosisintervall von $D = 50 - 80 \text{ Gy}$ und wurde mit einer mittleren Gesamtdosis von $D = 64 \text{ Gy}$ angegeben. Die Einzeldosis wurde anhand der dokumentierten Fraktionierungsschemata zu $d = 2,1 \text{ Gy}$ anteilig gemittelt. Für die Fraktionszahl folgt damit $n = 30$. Der mittlere Gesamtbehandlungszeitraum wurde mit $t = 44 \text{ d}$ angegeben. Die Kontrolldaten wurden nach Kaplan-Meier mit $TCP = 42\%$ angegeben.

- [34] Hayakawa, K. et al.: Limited field irradiation for medically inoperable patients with peripheral stage I non-small cell lung cancer; Lung Cancer 26 (1999) 137 - 142:**

Gegenstand der Studie war die Fragestellung der Notwendigkeit einer elektiven Bestrahlung der regionalen Lymphknoten. Dabei wurden 36 Patienten zwischen 1976 und 1994 mit einem peripheren NSCLC Stadium I durch eine definitive Radiotherapie behandelt. Die Einzeldosis betrug zu jeder Zeit $d = 2 \text{ Gy}$ bei einem Gesamtdosisbereich von $D = 60 - 81 \text{ Gy}$. Bestrahlt wurde mit anterior-posterioren Gegenfeldern der Energie $E = 10 \text{ MeV}$. Die mittlere Gesamtdosis wurde mit $D = 67 \pm 7 \text{ Gy}$ angegeben. Die Einzeldosis betrug $d = 2 \text{ Gy}$ bei fünf Fraktionen pro Woche also $n = 33,5 \pm 3,5$. Für den Gesamtbehandlungszeitraum lässt sich daraus $t = 48 \pm 8 \text{ d}$ folgern. 10 Patienten erhielten eine zusätzliche Bestrahlung der regionalen Lymphknoten. Nach Kaplan-Meier wurde die *5-year local progression* mit 28% angegeben, woraus sich für die $TCP = 72\%$ folgern lässt.

- [11] Bradley, J. et al.: Elective nodal failures are uncommon in medically inoperable patients with Stage I non-small-cell lung carcinoma treated with limited radiotherapy fields; Int. J. Radiat. Onco. Biol. Phys. 56 (2003) 342 - 347:**

Untersucht wurde in dieser Studie die klinische Kontrolle nach 3D-konformaler definitiver Radiotherapie zwischen 1996 und 2001 von 56 Patienten. Die mittlere Gesamtdosis wurde hier mit $D = 70 \text{ Gy}$ bei einer Einzeldosis von $d = 1,8 - 2,0 \text{ Gy}$ angegeben. Appliziert wurden 5 Fraktionen pro Woche. Für die mittlere Einzeldosis von $d = 1,9 \text{ Gy}$ folgt für die Anzahl der Fraktionen $n = 37$ und für den Behandlungszeitraum $t = 49 \text{ d}$. Die TCP wurde nach Kaplan-Meier als *3-year local control rate* mit $TCP = 63\%$ angegeben.

7.2 Auslegung klinischer Kontrolldaten nach hypofraktionierter Bestrahlung

- [36] Hoyer, M. et al.: Prospective Study on Stereotactic Radiotherapy of Limited Stage Non-Small Cell Lung Cancer; *Int. J. Radiat. Onco. Biol. Phys.* **66** (2006) S128 - S135:

In dieser prospektiven Phase-II-Studie wurden in den Jahren 2000 und 2003 insgesamt 40 Patienten mit einem T1-2N0M0 Bronchialkarzinom eingeschlossen. Die Bestrahlung erfolgte in drei Einzeldosen zu jeweils $d = 15 \text{ Gy}$ in $t = 5 - 8 \text{ d}$ bis $D = 45 \text{ Gy}$ Gesamtdosis. Für den Behandlungszeitraum wurde ein Mittelwert von $t = 6,5 \text{ d}$ angenommen. Die lokale Kontrolle betrug nach 2,5 Jahren $TCP = 85\%$.

- [101] Xia, T. et al.: Promising clinical outcome of stereotactic body radiation therapy for patients with inoperable Stage I/II non-small-cell lung cancer; *Int. J. Radiat. Onco. Biol. Phys.* **66** (2006) 117 - 125:

Im Mittelpunkt dieser Studie stand das klinische outcome nach stereotaktischer Bestrahlung von Bronchialkarzinomen im Stadium I und II ohne Lymphknotenbefall mit Hilfe der Gamma-knife-Technik. Dabei wurde das makroskopische Tumervolumen mit $d = 7 \text{ Gy}$ Einzeldosis und insgesamt $D = 70 \text{ Gy}$ Gesamtdosis über einen Zeitraum von $t = 14 \text{ d}$ bestrahlt. Die lokale Kontrollrate betrug dabei nach 3 Jahren $TCP = 95\%$.

- [71] Ricardi, U. et al.: Stereotactic body radiation therapy for early stage non-small cell lung cancer: Results of a prospective trial; *Lung Cancer* **68** (2010) 72 - 77:

In dieser prospektiven Phase II - Studie wurde das Ansprechen einer Stereotaxie bei Bronchialkarzinom im Stadium I evaluiert. Alle 62 Patienten erhielten dabei zwischen 2003 und 2007 $n = 3$ Fraktion zu jeweils $d = 15 \text{ Gy}$ über $t = 5 \text{ d}$. Das lokale progressionsfreie Überleben betrug nach 3 Jahren $87,8\%$.

- [94] Timmermann, R. et al.: Stereotactic Body Radiation Therapy for Inoperable Early Stage Lung Cancer; *JAMA* **303** (2010) 1070-1076:

Um die Toxizität und Effektivität der stereotaktischen Bestrahlung beim inoperablen NSCLC im Stadium T1-2N0M0 zu evaluieren, wurden in dieser Studie 55 Patienten ausgewertet. Das Fraktionierungskonzept bestand aus $n = 3$ Fraktionen der Einzeldosis $d = 20 \text{ Gy}$. Der Behandlungszeitraum wurde mit 1,5 bis 2 Wochen angegeben und hier mit $t = 12,5 \text{ d}$ zusammengefasst. Die lokale Kontrolle betrug nach 3 Jahren $TCP = 97,6\%$.

- [3] **Baba et al.: Stereotactic body radiotherapy for stage I lung cancer and small lung metastasis: evaluation of an immobilization system for suppression of respiratory tumor movement and preliminary results; Radiat Oncol. 4 (2009) 15:**

In dieser Studie wurden verschiedene Lagerungshilfen und Verfahren zum Ausgleich der Tumorbewegung verglichen. Dabei wurden primäre Lungentumore sowie Lungenmetastasen stereotaktisch bestrahlt. Die 42 primären Lungentumore erhielten dabei im Stadium IA $D = 48 \text{ Gy}$ und $n = 4$ Fraktionen bzw. im Stadium IB $D = 52 \text{ Gy}$. Die Behandlungszeit betrug 10 bis 11 Tage, die hier zu $t = 10,5 \text{ d}$ zusammengefasst wurden. Die lokale Kontrolle nach 3 Jahren wurde mit $TCP = 79\%$ für das Stadium IA und mit $TCP = 74\%$ für das Stadium IB angegeben.

- [65] **Onimaru, R. et al.: Tolerance of organs at risk in small-volume, hypofractionated, image-guided radiotherapy for primary and metastatic lung cancers; Int. J. Radiat. Onco. Biol. Phys. 56 (2003) 126 - 135:**

Betrachtet wurden 45 Patienten mit primärem NSCLC im Stadium T1-2N0M0 oder mit pulmonalen Metastasen. Verfolgt wurden je nach Tumorlokalisation die beiden Fraktionierungskonzepte $8 \times 7,5 \text{ Gy}$ bis 60 Gy und 8×6 bis 48 Gy . Rezidive traten nur für 48 Gy Gesamtdosis auf. Die lokale Kontrolle wurde hier für das primäre NSCLC mit $TCP = 55,1\%$ angegeben. Der Behandlungszeitraum betrug 2 Wochen. Die Subgruppe der primären NSCLC mit applizierter Dosis von 48 Gy bestand aus 17 Patienten.

- [95] **Timmermann, R. et al.: Excessive Toxicity When Treating Central Tumors in a Phase II Study of Stereotactic Body Radiation Therapy for Medically Inoperable Early-Stage Lung Cancer; J. of Clin. Oncol. 24 (2006) 4833 - 4839:**

Untersucht wurde die radiogene Toxizität für 70 Patienten nach alleiniger stereotaktischer Bestrahlung zwischen 2002 und 2004. Appliziert wurden bei T1-Tumoren 3 Fraktionen mit der Einzeldosis von $d = 20 \text{ Gy}$ und im Stadium T2 die Einzeldosis von $d = 22 \text{ Gy}$. Für die Auswertung wurde die applizierte Einzeldosis zu $d = 21 \text{ Gy}$ gemittelt. Die lokale Kontrolle betrug nach 3 Jahren $TCP = 75\%$. Eine Behandlungszeit wurde nicht angegeben.

- [19] **Fakiris, A.: Stereotactic Body Radiation Therapy for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Carcinoma: Four-Year Results of a Prospective Phase II Study; Int. J. Radiat. Onco. Biol. Phys. 75 (2009) 677 - 682:**

In dieser prospektiven Studie wurden die klinischen Kontrolldaten nach alleiniger stereotaktischer Bestrahlung für 70 Patienten erhoben. Betrachtet wurden die Tumorstadien T1-2N0M0. Die verwendete Einzeldosis betrug im Stadium T1 $d = 20 \text{ Gy}$ und im Stadium T2 $d = 22 \text{ Gy}$. Im Mittel wurden so $d = 21 \text{ Gy}$ appliziert. Bei $n = 3$ Fraktionen konnte nach drei Jahren eine lokale Kontrolle von $TCP = 88,1\%$ erreicht werden. Angaben zur Gesamtbehandlungszeit wurden nicht dokumentiert.

- [64] **Olsen, J.: Dose-Response for Stereotactic Body Radiotherapy in Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer; Int. J. Radiat. Onco. Biol. Phys. 81 (2011) e299 - e303:**

Untersucht wurde die Dosiswirkung für unterschiedliche Fraktionierungsschemata und verschiedene Tumorstadien (T1-3N0M0). In der vorliegenden Arbeit wurde jedoch nur die größte Gruppe mit 111 Patienten (91 x T1, 19 x T2, 1 x T3) eingeschlossen. Die Strahlentherapie beinhaltete $n = 3$ Fraktionen zu je $d = 18 \text{ Gy}$ Einzeldosis über einen mittleren Behandlungszeitraum von $t = 8 \text{ d}$. Die lokale Kontrolle betrug nach Kaplan-Meier-Formalismus für 3 Jahre zu $TCP = 88\%$.

- [90] Takeda, A.: Stereotactic Body Radiotherapy for Primary Lung Cancer at a Dose of 50 Gy Total in Five Fractions to the Periphery of the Planning Target Volume Calculated Using a Superposition Algorithm; Int. J. Radiat. Onco. Biol. Phys. 73 (2009) 442 - 448:**

Die Autoren untersuchten das Ansprechen einer alleinigen stereotaktischen Bestrahlung für 38 Patienten im Stadium T1N0M0 und 25 Patienten im Stadium T2N0M0. Die Behandlung bestand aus $n = 5$ Fraktion mit der Einzeldosis $d = 10 \text{ Gy}$. Dabei wurden nach 3 Jahren Tumorkontrollraten von $TCP = 93\%$ für T1-Tumore bzw. $TCP = 96\%$ für T2-Tumore erreicht.

8 Abkürzungen und Formelzeichen

α Strahlenbiologische Kenngröße

β Strahlenbiologische Kenngröße

d Einzeldosis

d_t Schwellendosis

D Gesamtdosis

Gy Gray

E Strahlenbiologischer Effekt

n Anzahl der Fraktionen

t Behandlungszeitraum der Strahlentherapie

t_d Tumorzellverdopplungszeit

BED Biologische Äquivalenzdosis $BED = nd \left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta}\right)$

EQD isoeffektive Äquivalenzdosis

GSF Gesellschaft für Schwerionenforschung

LEM local effect model

LET Linearer Energietransfer

LQ-Modell linear-quadratisches Modell

NSCLC Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom

PTV Planning target volume

RBW Relative Biologische Wirksamkeit

SF surviving fraction

TCP Tumorkontrollwahrscheinlichkeit

9 Referenzen

Literatur

- [1] Andisheh: A comparative analysis of radiobiological models for cell surviving fractions at high doses; Technol Cancer Res Treat 12 (2013) 183 - 92
- [2] Astrahan: Some implications of linear-quadratic-linear radiation dose-response with regard to hypofractionation; Med Phys 35 (2008) 4161 - 72
- [3] Baba et al.: Stereotactic body radiotherapy for stage I lung cancer and small lung metastasis: evaluation of an immobilization system for suppression of respiratory tumor movement and preliminary results; Radiat Oncol 4 (2009) 15
- [4] Bamberg; Molls; Sack: Hadronentherapie. In: Radioonkologie; Zuckschwerdt (2009)
- [5] Bamberg; Molls; Sack: Praktische Aspekte der Bestrahlungsplanung. In: Radioonkologie; Zuckschwerdt (2009)
- [6] Bamberg; Molls; Sack: Stereotaktische Strahlentherapie. In: Radioonkologie; Zuckschwerdt (2009)
- [7] Bamberg; Molls; Sack: Linear-quadratisches Modell und Fraktionierung. In: Radioonkologie; Zuckschwerdt (2009)
- [8] Begg et al.: A method to measure the duration of DNA synthesis and the potential doubling time from a single sample; Cytometry 6 (1985) 620 - 6.
- [9] Belderbos et al.: Final results of a Phase I/II dose escalation trial in non-small-cell lung cancer using three-dimensional conformal radiotherapy; Int J Radiat Oncol Biol Phys 66 (2006) 126 - 34
- [10] Bentzen et al.: Tumor volume and local control probability: clinical data and radiobiological interpretations; Int J Radiat Oncol Biol Phys 36 (1996) 247 - 51
- [11] Bradley et al.: Elective nodal failures are uncommon in medically inoperable patients with Stage I non-small-cell lung carcinoma treated with limited radiotherapy fields; Int J Radiat Onco Biol Phys 56 (2003) 342 - 47
- [12] Bree et al.: High-dose radiotherapy in inoperable nonsmall cell lung cancer: comparison of volumetric modulated arc therapy, dynamic IMRT and 3D conformal radiotherapy; Med Dosim 37 (2012) 353 - 57
- [13] Chi et al.: What would be the most appropriate α/β -ratio in the setting of stereotactic body radiation therapy for early stage non-small cell lung cancer; BioMed Research International; (2013) Article ID 391021

- [14] Christian et al.: Comparison of inverse-planned three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for non-small-cell lung cancer; *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 67 (2007) 731 - 41
- [15] Courdi, A.: High doses per fraction and the linear quadratic model; *Radiother Oncol* 94 (2010) 121 - 22
- [16] Dubben et al.: Tumor volume: a basic and specific response predictor in radiotherapy; *Radiother Oncol* 47 (1998) 167 - 74
- [17] Elsässer et al.: Cluster Effects within the Local Effect Model; *Radiation Research* 167 (2007) 319 - 29
- [18] Elsässer et al.: Accuracy of the local effect model for the prediction of biologic effects of carbon ion beams in vitro and in vivo; *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 71 (2008) 866 - 72
- [19] Fakiris et al.: Stereotactic Body Radiation Therapy for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Carcinoma: Four-Year Results of a Prospective Phase II Study; *Int J Radiat Onco Biol Phys* 75 (2009) 677 - 82
- [20] Firat et al.: The effects of comorbidity and age on RTOG study enrollment in Stage III non-small cell lung cancer patients who are eligible for RTOG studies; *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 78 (2010) 1394 - 9
- [21] Firat et al.: Comorbidity and KPS are independent prognostic factors in stage I non-small-cell lung cancer; *Int J Radiat Onco Biol Phys* 52 (2002) 1047 - 57
- [22] Friedrich et al.: Calculation of the biological effects of ion beams based on the microscopic spatial damage distribution pattern; *Int J Radiat Onco Biol Phys* 88 (2012) 103 - 7
- [23] Fowler: Potential for increasing the differential response between tumors and normal tissues: Can proliferation rate be used?; *Int J Radiat Onco Biol Phys* 12 (1986) 641 - 5
- [24] Fowler: Brief summary of radiobiological principles in fractionated radiotherapy; *Seminars in Radiation Oncology* 2 (1992) 16 - 21
- [25] Gauden et al.: The Curative Treatment by Radiotherapy alone of stage I non-small cell carcinoma of the lung; *CHEST* 108 (1995) 1278 - 82
- [26] Gordon Steel: Cellular sensitivity to low dose-rate irradiation focuses the problem of tumour radioresistance; *Radiother Oncol* 20 (1991) 71 - 83
- [27] Grassberger et al.: Variations in Linear Energy Transfer Within Clinical Proton Therapy Fields and the Potential for Biological Treatment Planning; *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 80 (2011) 1559 - 66

- [28] Grutters et al.: Comparison of the effectiveness of radiotherapy with photons, protons and carbon-ions for non-small cell lung cancer: A meta-analysis; *Radioth Oncol* 95 (2010) 32 - 40
- [29] Guckenberger et al.: Applicability of the linear-quadratic formalism for modeling local tumor control probability in high dose per fraction stereotactic body radiotherapy for early stage non-small cell lung cancer; *Radiath Oncol* 109 (2013) 13 - 20
- [30] Guerrero et al.: Extending the linear-quadratic model for large fraction doses pertinent to stereotactic radiotherapy; *Phys Med Biol* 49 (2004) 4825 - 35
- [31] Haedinger et al.: Influence of the calculation model on dose distribution in stereotactic radiotherapy of pulmonary targets. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61 (2005) 239 - 49
- [32] Hausterman et al.: A comment on proliferation rates in human prostate cancer; *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48 (2000) 303
- [33] Haustermans et al.: Relationship between potential doubling time (Tpot), labeling index and duration of DNA synthesis in 60 esophageal and 35 breast tumors: is it worthwhile to measure Tpot; *Radiother Oncol* 4 (1998) 157 - 67.
- [34] Hayakawa et al.: Limited field irradiation for medically inoperable patients with peripheral stage I non-small cell lung cancer; *Lung Cancer* 26 (1999) 137 - 42
- [35] Herrmann; Baumann; Dörr: *Klinische Strahlenbiologie - kurz und bündig* (2006)
- [36] Hoyer et al.: Prospective Study on Stereotactic Radiotherapy of Limited Stage Non-Small Cell Lung Cancer; *Int J Radiat Onco Biol Phys* 66 (2006) Supplement 128 - 35
- [37] Dose Reporting in Ion Beam Therapy; International Atomic Energy Agency and the International Commission on Radiation Units and Measurements (2006)
- [38] Iwata: Estimation of errors associated with use of linear-quadratic formalism for evaluation of biologic equivalence between single and hypofractionated radiation doses: an in vitro study; *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 75 (2009) 482 - 8
- [39] Jäckel et al.: Treatment planning for heavy ion radiotherapy: clinical implementation and application; *Physics in Medicine and Biology* 46 (2001) 1001 - 16
- [40] Jeremic et al.: Hyperfractionated radiotherapy alone for clinical stage I nonsmall cell lung cancer; *Int J Radiat Onco Biol Phys* 38 (1997) 521 - 25
- [41] Kaplan; Meier: Non parametric estimation from incomplete observations; *J Ann Stat Assoc* 53 (1958) 457 - 81
- [42] Kania et al.: Biophysical characteristics of HIMAC clinical irradiation system for heavy-ion radiation therapy; *Int J Radiat Onco Biol Phys* 44 (1999) 201 - 10

- [43] Kanai et al.: Examination of GyE system for HIMAC carbon therapy; Int J Radiat Oncol Biol Phys 64 (2006) 650 - 6
- [44] Kellerer et al.: The theory of dual radiation action; Curr Top Radiat Res 8 (1972) 85 - 158
- [45] Kirkpatrick et al.: The linear-quadratic model is inappropriate to model high dose per fraction effects in radiosurgery; Semin Radiat Oncol 18 (2008) 240 - 43
- [46] Koelbl et al.: Influence of calculation algorithm on dose distribution in irradiation of non-small cell lung cancer (NSCLC). Collapsed cone versus pencil beam; Strahlenther Onkol 180 (2004) 783 - 88
- [47] van der Kogel: Radiation response and tolerance of normal tissues In: Basic Clinical Radiobiology; GG Steel. Arnold London (2002)
- [48] van der Kogel: Fractionation: the linear-quadratic approach; Protons and other ions in radiotherapy. In: Basic Clinical Radiobiology; GG Steel. Arnold London (2002)
- [49] Kraft: RBE and its interpretation; Strahlentherapie und Onkologie 175 (1999) 2 Supplement 44-7
- [50] Krämer et al.: Treatment planning for heavy-ion radiotherapy: calculation and optimization of biologically effective dose; Phys Med Biol 45 (2000) 3319 - 30
- [51] Krämer et al.: Treatment planning for heavy-ion radiotherapy: physical beam model and dose optimization; Phys Med Biol 45 (2000) 3299 - 317
- [52] Krol et al.: Local irradiation alone for peripheral Stage I lung cancer: Could we omit the elective regional nodal irradiation?; Int J Radiat Oncol Biol Phys 34 (1996) 297 - 302
- [53] Lardinois et al.: Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography; N Engl J Med 348 (2003) 2500 - 07
- [54] Lee et al.: Influence of Comorbidities on the Efficacy of Radiotherapy with or without Chemotherapy in Elderly Stage III Non-small Cell Lung Cancer Patients; Cancer Res Treat 44 (2012) 242 - 50
- [55] Levitt et al.: Radiobiology of Stereotactic Radiosurgery and Stereotactic Body Radiation Therapy. In: Technical Basis of Radiation Therapy (2012)
- [56] Loutfi et al.: Guidelines for multimodality radiological staging of lung cancer; J Infect Public Health; 5 (2012) Supplement 14 - 21
- [57] Mayles et al.: Interactions of charged particles with matter, Interactions of photons with matter. In: Handbook of Radiotherapy physics - theory and practice (2007)

- [58] Miralbell et al.; Dose-Fractionation Sensitivity of Prostate Cancer Deduced From Radiotherapy Outcomes of 5,969 Patients in Seven International Institutional Datasets: $\alpha/\beta = 1.4$ (0.9 - 2.2) Gy; Int J Radiat Onco Biol Phys 82 (2012) e17 - 24
- [59] Miyamoto et al.: Curative treatment of Stage I non-small-cell lung cancer with carbon ion beams using a hypofractionated regimen; Int J Radiat Oncol Biol Phys 67 (2007) 750 - 58
- [60] Miyamoto et al.: Carbon ion radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer using a regimen of four fractions during 1 week; J Thorac Oncol 2 (2007) 916 - 26
- [61] Nahum et al.: (Radio)Biological Optimization of External-Beam Radiotherapy; Comput Math Methods Med 6 (2012) Article ID 329214
- [62] NCCN clinical practice guidelines in oncology: non-small cell lung cancer. Date accessed 08/15/12, 2012. Version 3.2012
- [63] Okada et al.: Evolution of surgical outcomes for nonsmall cell lung cancer: time trends in 1465 consecutive patients undergoing complete resection; Ann Thorac Surg 77 (2004) 1926 - 30
- [64] Olsen: Dose-Response for Stereotactic Body Radiotherapy in Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer; Int J Radiat Onco Biol Phys 81 (2011) e299 - 303
- [65] Onimaru et al.: Tolerance of organs at risk in small-volume, hypofractionated, image-guided radiotherapy for primary and metastatic lung cancers; Int J Radiat Onco Biol Phys 56 (2003) 126 - 35
- [66] Onishi et al.: Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation for stage I nonsmall cell lung carcinoma; Cancer 101 (2004) 1623 - 31
- [67] Paganetti: Nuclear interactions in proton therapy: dose and relative biological effect distributions originating from primary and secondary particles; Phys Med Biol 47 (2002) 747
- [68] Park et al.: Universal survival curve and single fraction equivalent dose: Useful tools in understanding potency of ablative radiotherapy; Int J Radiat Oncol Biol Phys 70 (2008) 847 - 52
- [69] Porter et al.: The statistics of dose/cure relationships for irradiated tumours. Part II; Br J Radiol April 53 (1980) 336 - 45
- [70] Rades et al.: Effect of smoking during radiotherapy, respiratory insufficiency, and hemoglobin levels on outcome in patients irradiated for non-small-cell lung cancer; Int J Radiat Oncol Biol Phys 71 (2008) 1134 - 42
- [71] Ricardi et al.: Stereotactic body radiation therapy for early stage non-small cell lung cancer; Results of a prospective trial; Lung Cancer 68 (2010) 72 - 7

- [72] Gesundheitsberichterstattung - Robert Koch Institut: Gesundheit in Deutschland aktuell - 2010
- [73] Zentrum für Krebsregisterdaten des Robert Koch Instituts;
www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Lungenkrebs/lungenkrebs
- [74] Rowell et al.: Radical radiotherapy for stage I/II non-small cell lung cancer in patients not sufficiently fit for or declining surgery (medically inoperable); Cochrane Database Syst Rev (2001) CD002935
- [75] Saunders et al.: Continuous, hyperfractionated, accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small cell lung cancer: mature data from the randomised multi-centre trial; Radiother Oncol 52 (1999) 137 - 48
- [76] Schlegel et al.: Introduction and Overview In: New technologies in radiation oncology (2006)
- [77] Scholz et al.: Test of the local effect model using clinical data: tumour control probability for lung tumours after treatment with carbon ion beams; Radiat Prot Dosimetry 122 (2006) 478 - 79
- [78] Scholz et al.: Track structure and the calculation of biological effects of heavy charged particles; Advances in Space Research 18 (1996) 5 - 14
- [79] Scholz: Effects of ion radiation on cells and tissues; Advances in Polymer Science 162 (2003) 97 - 155
- [80] Schulz-Ertner et al.: Carbon ion radiotherapy of skull base chondrosarcomas; Int J Radiat Oncol Biol Phys 67 (2007) 1132 - 40
- [81] Scott et al.: Treatment of non-small cell lung cancer stage I and stage II: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition); Chest 132 (2007) 234 - 42
- [82] Sharon et al.; An estimation of radiobiologic parameters from clinical outcomes for radiation treatment planning of brain tumor; Int J Radiat Onco Biol Phys 64 (2006) 1570 - 80
- [83] Sibley et al.: Radiotherapy alone for medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer: The duke experience; Int J Radiat Onco Biol Phys 40 (1998) 149 - 54
- [84] Smith et al.: Inoperable early stage non-small cell lung cancer: comorbidity, patterns of care and survival; Lung Cancer 72 (2011) 39 - 44
- [85] Stuschke et al.: Altered fractionation schemes in radiotherapy; Front Radiat Ther Oncol 42 (2010) 150 - 6
- [86] Sugane et al.: Carbon ion radiotherapy for elderly patients 80 years and older with stage I non-small cell lung cancer; Lung Cancer 64 (2009) 45 - 50

- [87] Suzuki et al.: Relative biological effectiveness for cell-killing effect on various human cell lines irradiated with heavy-ion medical accelerator in Chiba (HIMAC) carbon-ion beams; *Int J Radiat Onco Biol Phys* 48 (2000) 241 - 50
- [88] Swensen et al.: Lung nodule enhancement at CT: multicenter study; *Radiology* 214 (2000) 73 - 80
- [89] Tai et al.: Estimate of Radiobiologic Parameters From Clinical Data for Biologically Based Treatment Planning for Liver Irradiation; *Int J Radiat Onco Biol Phys* 70 (2008) 900 - 907
- [90] Takeda: Stereotactic Body Radiotherapy for Primary Lung Cancer at a Dose of 50 Gy Total in Five Fractions to the Periphery of the Planning Target Volume Calculated Using a Superposition Algorithm; *Int J Radiat Onco Biol Phys* 73 (2009) 442 - 48
- [91] Takiguchi et al: Assessment of the homogeneous efficacy of carbon ions in the spread-out Bragg peak for human lung cancer cell lines; *Radiation Medicine* 25 (2007) 272 - 77
- [92] Thames et al.: Fractionation in Radiotherapy; Taylor and Francis Philadelphia (1987)
- [93] Thames: An 'incomplete-repair' model for survival after fractionated and continuous irradiations; *Int J Radiat Biol* 47 (1985) 319 - 39
- [94] Timmermann et al.: Stereotactic Body Radiation Therapy for Inoperable Early Stage Lung Cancer; *JAMA* 303 (2010) 1070 - 6
- [95] Timmermann et al.: Excessive Toxicity When Treating Central Tumors in a Phase II Study of Stereotactic Body Radiation Therapy for Medically Inoperable Early-Stage Lung Cancer; *J of Clin Oncol* 24 (2006) 4833 - 9
- [96] Travis et al.: Isoeffect models and fractionated radiation therapy; *Int J Radiat Onco Biol Phys* 13 (1989) 283 - 7
- [97] Wannenmacher; Debus; Wenz: *Strahlentherapie: Physikalische Eigenschaften von Hadronen*; Springer (2013)
- [98] Wannenmacher; Debus; Wenz: *Strahlentherapie: Strahlenbiologische Grundlagen*; Springer (2013)
- [99] GLOBOCAN 2008; International Agency for Research on Cancer - WHO
- [100] Wulf et al.: Dose-response in stereotactic irradiation of lung tumors; *Radiother Oncol* 77 (2005) 83 - 7
- [101] Xia et al.: Promising clinical outcome of stereotactic body radiation therapy for patients with inoperable Stage I/II non-small-cell lung cancer; *Int J Radiat Onco Biol Phys* 66 (2006) 117 - 25

- [102] Zimmermann et al.: Stereotactic hypofractionated radiation therapy for stage I non-small cell lung cancer; Lung Cancer 48 (2005) 107 - 114
- [103] Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms; Interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft

Der Abdruck der Abbildungen für diese Arbeit erfolgte nach Genehmigung durch die publizierenden Verlage.

Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer in Jena waren:

Herr Prof. Dr. Carl

Herr Prof. Dr. Hertel

Herr Prof. Dr. Kowarschik

Herr Prof. Dr. Neugebauer

Herr Prof. Dr. Neuhäuser

Herr Prof. Dr. Richter

Herr Prof. Dr. Sauerbrey

Herr Prof. Dr. Spengler

Meine akademischen Lehrer in Gießen waren:

Herr Prof. Dr. Dr. Bauer

Herr Prof. Dr. Cassing

Frau Prof. Dr. Engenhardt-Cabillic

Frau Prof. Dr. Glanz

Herr Prof. Dr. Grimminger

Herr Prof. Dr. Hempelmann

Herr Prof. Dr. Hofmann

Herr Prof. Dr. Kaps

Herr Prof. Dr. Dr. Katz

Herr Prof. Dr. Kohl

Herr Prof. Dr. Metag

Herr Prof. Dr. Meyer

Herr Prof. Dr. Mosel

Herr Prof. Dr. Padberg

Herr Prof. Dr. Rau

Herr Prof. Dr. Reiter

Herr Prof. Dr. Seeger

Herr Prof. Dr. Stürz

Herr Prof. Dr. Tillmanns

Herr Prof. Dr. Weidner

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren:

Frau Prof. Dr. Engenhardt-Cabillic

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. Engenhardt-Cabillic, deren unkomplizierter und zielgerichteter Art es zu verdanken ist, dass ich diese Arbeit aufnehmen konnte. Ihr danke ich ebenso für die Bereitstellung der technischen Anlagen und die Unterstützung bei der medizinischen Ausbildung.

Für die vielen kleinen und großen Korrekturen aller Art und die Beständigkeit, mit welcher sie mir immer wieder für Fragen zur Verfügung stand, möchte ich mich im Besonderen bei Frau PD Dr. Wittig bedanken.

Herrn Dr. Friedrich von der GSI danke ich für die zahlreichen spontanen Telefongespräche, in denen wir gemeinsam so manche technische Unwegsamkeit begradigen konnten. Die gemeinsamen Fachgespräche waren immer wieder Motivation für die Untersuchung weiterer Fragestellungen.

Für die technische Unterstützung am Partikel-Therapiezentrum Marburg danke ich Frau Dr. Jelen und Herrn Ammazalorso, die mir vor allem in der Anfangsphase der Arbeit unermüdlich zur Seite standen. Frau Santiago danke ich sehr für die konstruktiven Diskussionen und gründliche Durchsicht der Arbeit.

Meinen Freunden Jan und Armin danke ich insbesondere für die professionelle Korrektur und die belebenden Gespräche zur Thematik.

Mein ganz persönlicher Dank gilt jedoch meiner Frau und meinen Kindern, die mir in den letzten Jahren viel Verständnis und Geduld bei der Erstellung der Arbeit entgegen gebracht haben.

Eigene Publikation/Kongressbeiträge

Posterbeiträge:

Barczyk, S.; Jelen, U.; Engenhardt-Cabillic, R.; Wittig, A.:

Estimation of the RBE for particle therapy for NSCLC based on clinical data from photon irradiation

05/2012 51th Annual Meeting of Particle Therapy Co-Operative Group

Barczyk, S.; Jelen, U.; Wittig, A.; Engenhardt-Cabillic, R.:

Abschätzung der α - und β -Werte für nicht-kleinzellige Lungentumore aus den klinischen Daten der Photonenbestrahlung für die Partikeltherapie

Strahlentherapie und Onkologie: 188 (2012) 1 Supplement 3 - 180

06/2012 18. Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie